



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICO-QUIRÚRGICAS

**“BIOMARCADORES EN LA PREDICCIÓN DE LA INFECCIÓN DEL LECHO
QUIRÚRGICO EN EL VACIAMIENTO CERVICAL GANGLIONAR”**

TESIS DOCTORAL

ALBERTO CANDAU ALVAREZ

DIRECTORES:

Prof. Dr. D. JUAN LUIS PÉREZ NAVERO y Prof. Dr. D. JOSÉ LÓPEZ MIRANDA

CÓRDOBA 2014

TITULO: *Biomarcadores en la predicción de la infección del lecho quirúrgico en el vaciamiento cervical ganglionar.*

AUTOR: *Alberto Candau Álvarez*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2014
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es



TÍTULO DE LA TESIS: “BIOMARCADORES EN LA PREDICCIÓN DE LA INFECCIÓN DEL LECHO QUIRÚRGICO EN EL VACIAMIENTO CERVICAL GANGLIONAR”

DOCTORANDO/A: D. ALBERTO CANDAU ALVAREZ

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

Hacemos constar para su conocimiento y efectos oportunos que, el Doctorando Alberto Candau Alvarez ha realizado el trabajo de Tesis Doctoral titulado “BIOMARCADORES EN LA PREDICCIÓN DE LA INFECCIÓN DEL LECHO QUIRÚRGICO EN EL VACIAMIENTO CERVICAL GANGLIONAR” bajo nuestra codirección, y cumple las condiciones exigidas por la legislación vigente para ser defendida ante el tribunal correspondiente y optar al título de Doctor por la Universidad de Córdoba.

Relacionados con el tema de ésta tesis se han realizado los siguientes trabajos:

COMUNICACIONES A CONGRESOS

- 1- III Jornadas para jóvenes investigadores. Organizada por IMIBIC. Córdoba, 16 de abril de 2012.
 - “Prediction of surgical-site infection after head and neck cancer: is it possible?”. **Candau Alvarez A**, Perez Navero JL, Dean Ferrer A.
- 2- XII Congreso de la Asociación Andaluza de Cirugía Oral y Maxilofacial, celebrado en Cádiz del 14 al 15 de febrero de 2013.
 - “PREVALENCIA DE LA COLONIZACIÓN POR CEPAS RESISTENTES A AMOXICILINA/CLAVULANICO EN EL LÍQUIDO DE DRENAJE TRAS UN VACIAMIENTO CERVICAL GANGLIONAR”. Autores: **Candau Alvarez A**, Solís Cuesta F, Dean Ferrer A, Pérez-Navero JL.
- 3- XXII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM), celebrado en Córdoba del 5 al 7 de Junio de 2013. Acreditado con 2,41 créditos.
 - “SCREENING DE LA INFECCIÓN DEL LECHO QUIRÚRGICO DEL VACIAMIENTO CERVICAL GANGLIONAR MEDIANTE CULTIVO DEL LÍQUIDO DE DRENAJE POSQUIRÚRGICO”. Autores: **Candau Alvarez A**, Solís Cuesta F, Dean Ferrer A, Perez-Navero JL, García Alvarez S, García García B.

- 4- V Jornadas de Jovenes Investigadores, organizado por el Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), el 6 de mayo de 2014.
 - “Post-surgical drainage fluid as predictor marker of Surgical-site infection after Cervical Neck Dissection”. **Candau Alvarez, Alberto** ;Dean Ferrer, Alicia ;Gil Campos, Mercedes ;De la Torre Aguilar, Maria Jose ;Heredero Jung, Susana ;Linares Sicilia, Maria Jose ;Perez Nавero, Juan Luis.
- 5- XV Congreso de Cirugía Oral e Implantología de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM), Palma de Mallorca 12-13 de junio de 2014.
 - PAPEL DE LAS INTERLEUQUINAS DEL LIQUIDO DE DRENAJE EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA INFECCIÓN DEL LECHO QUIRÚRGICO. **Candau-Alvarez, A.**; Perez-Nавero, J.L.; Dean-Ferrer, A.; García-García, B.; De la Torre-Aguilar, M.J.; Gil-Campos, M. **PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL.**

ARTÍCULOS

- 1- **Candau-Alvarez A**, Linares-Sicilia MJ, Dean-Ferrer A, Pérez-Nавero JL. The role of postoperative drainage fluid culture in the prediction of surgical site infection after major head and neck oncological surgery. Br J Oral Maxillofac Surg 2014.(Aceptado el 11-julio-2014, pendiente de fecha de publicación)
- 2- **Candau-Alvarez A**, Gil-Campos M, De la Torre-Aguilar MJ, Llorente Cantarero F, Lopez-Miranda J, Perez-Nавero JL. Early modification in IL-1beta and TNF-alpha profile can predict surgical-site infection after cervical neck dissection in oral cancer. Head Neck 2014 (Pendiente de contestación del editor de la revista)

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, __3__ de SEPTIEMBRE__ de 2014__

Firma del/de los director/es

Fdo.: Prof. Dr. D. Juan Luis Perez Nавero

Fdo.: Prof.Dr. D. Jose Lopez Miranda

COMUNICACIONES DERIVADAS DE ÉSTE TRABAJO

- 6- III Jornadas para jóvenes investigadores. Organizada por IMIBIC. Córdoba, 16 de abril de 2012.
 - “Prediction of surgical-site infection after head and neck cancer: is it possible?”. **Candau Alvarez A**, Perez Navero JL, Dean Ferrer A.
- 7- XII Congreso de la Asociación Andaluza de Cirugía Oral y Maxilofacial, celebrado en Cádiz del 14 al 15 de febrero de 2013.
 - “PREVALENCIA DE LA COLONIZACIÓN POR CEPAS RESISTENTES A AMOXICILINA/CLAVULANICO EN EL LÍQUIDO DE DRENAJE TRAS UN VACIAMIENTO CERVICAL GANGLIONAR”. Autores: **Candau Alvarez A**, Solís Cuesta F, Dean Ferrer A, Pérez-Navero JL.
- 8- XXII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM), celebrado en Córdoba del 5 al 7 de Junio de 2013. Acreditado con 2,41 créditos.
 - “SCREENING DE LA INFECCIÓN DEL LECHO QUIRÚRGICO DEL VACIAMIENTO CERVICAL GANGLIONAR MEDIANTE CULTIVO DEL LÍQUIDO DE DRENAJE POSQUIRÚRGICO”. Autores: **Candau Alvarez A**, Solis Cuesta F, Dean Ferrer A, Perez-Navero JL, García Alvarez S, García García B.
- 9- V Jornadas de Jóvenes Investigadores, organizado por el Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), el 6 de mayo de 2014.
 - “Post-surgical drainage fluid as predictor marker of Surgical-site infection after Cervical Neck Dissection”. **Candau Alvarez, Alberto** ;Dean Ferrer, Alicia ;Gil Campos, Mercedes ;De la Torre Aguilar, Maria Jose ;Heredero Jung, Susana ;Linares Sicilia, Maria Jose ;Perez Navero, Juan Luis.

10- XV Congreso de Cirugía Oral e Implantología de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM), Palma de Mallorca 12-13 de junio de 2014.

- **PAPEL DE LAS INTERLEUQUINAS DEL LIQUIDO DE DRENAJE EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA INFECCIÓN DEL LECHO QUIRÚRGICO. Candau-Alvarez, A.;** Perez-Navero, J.L.; Dean-Ferrer, A.; García-García, B.; De la Torre-Aguilar, M.J.; Gil-Campos, M.
PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL.

ARTÍCULOS

- 3- Candau-Alvarez A,** Linares-Sicilia MJ, Dean-Ferrer A, Pérez-Navero JL. The role of postoperative drainage fluid culture in the prediction of surgical site infection after major head and neck oncological surgery. Br J Oral Maxillofac Surg 2014.(Aceptado el 11-Julio-2014, pendiente de fecha de publicación)
- 4- Candau-Alvarez A,** Gil-Campos M, De la Torre-Aguilar MJ, Llorente Cantarero F, Lopez Miranda J, Perez-Navero JL. Early modification in IL-1beta and TNF-alpha profile can predict surgical-site infection after cervical neck dissection in oral cancer. Head Neck 2014 (Pendiente de contestación del editor de la revista)

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

1.- INTRODUCCIÓN

1.-) La infección quirúrgica: definición, historia, epidemiología, situación actual.

2.-) Factores de riesgo para el desarrollo de Infección del Lecho Quirúrgico

2.1.-) Relacionados con la Cirugía

2.2.-) Relacionados con la Anestesia

2.3.-) Relacionados con el Paciente

3.-) Situación especial de la infección del lecho quirúrgico en la cirugía del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello: definición y factores de riesgo.

4.-) El exudado del lecho quirúrgico

4.1.-) Concepto

4.2.-) Composición del Exudado

4.3.-) Producción del Exudado

4.4.-) Empleo del exudado como sustrato diagnóstico en la infección del lecho quirúrgico.

5.-) Microbiología de la infección del lecho quirúrgico en la cirugía del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello: flora habitual y flora nosocomial.

6.-) Papel de los biomarcadores en los procesos de cicatrización normal y de infección: definición, significación y valor pronóstico.

6.1.-) La cicatrización de las heridas

6.2.-) Citoquinas en los procesos de reparación y regeneración tisular

6.3.-) Interleuquinas

6.4.-) Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF- α)

6.5.-) Metaloproteinasas de la Matriz (MMPs)

7.-) Hipótesis de Trabajo

8.-) Objetivos del Estudio

9.-) Grado de Innovación

2.- MATERIAL Y MÉTODOS

2.1.-) Definición del tipo de estudio

2.2.-) Criterios de Inclusión y Exclusión

2.3.-) Descripción de la muestra estudiada

2.4.-) Definición de las Variables

2.5.-) Descripción del protocolo de toma de muestras

2.6.-) Descripción del método estadístico a utilizar

2.7.-) Análisis Estadístico

3.- RESULTADOS

3.1.-) Descripción Epidemiológica de la muestra

3.2.-) Estadística descriptiva de las variables clínicas

3.3.-) Resultados de los Análisis Microbiológicos

3.3.1.-) Distribución de los cultivos en relación a la presencia o no de infección del lecho quirúrgico y al día de la muestra.

3.3.2.-) Rentabilidad diagnóstica de los cultivos microbiológicos

3.4.-) Resultados de los Análisis de Citoquinas

3.4.1.-) Descriptivo de Interleuquinas y TNF- α

3.4.2.-) Descriptivo de Metaloproteinasas

3.5.-) Relación de las variables clínicas estudiadas con la presencia de Infección del Lecho Quirúrgico.

3.6.-) Relación de los valores de citoquinas estudiadas con la presencia de Infección del Lecho Quirúrgico.

3.7.-) Relación de los valores de metaloproteinasas estudiadas con la presencia de Infección del Lecho Quirúrgico.

3.8.-) Determinación de Puntos de Corte mediante Curvas ROC

4.- DISCUSIÓN

5.- CONCLUSIONES

6.- RESUMEN

7.- BIBLIOGRAFÍA

8.- ANEXO

8.1.- ANEXO I: Definición de Infección del lecho quirúrgico de Glenister

8.2.- ANEXO II: Definición de Infección del lecho quirúrgico de la *Surgical Infections Society Group* (SISG).

8.3.- ANEXO III: Definición de Infección del lecho quirúrgico de la *UK National Prevalence Survey* (NPS).

8.4.- ANEXO IV: Definición de Infección del lecho quirúrgico del *Center for Disease Control* (CDC) de 1988.

8.5.- ANEXO V: Definición de Infección del lecho quirúrgico del *Center for Disease Control* (CDC) de 1992.

8.6.- ANEXO VI: Definición de Infección del herida quirúrgica de Johnson et al. 1984.

8.7.- ANEXO VII: Modelo de Consentimiento Informado.

8.8.- ANEXO VIII: Curriculum Vitae del doctorando.

8.9.- ANEXO IX: Candau-Alvarez et al. The role of postoperative drainage fluid culture in the prediction of surgical site infection after major head and neck oncological surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014.

8.10.- ANEXO X: Early modification in IL-1beta and TNF-alpha profile can predict surgical-site infection after cervical neck dissection in oral cancer. *Head Neck* 2014

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADA: Adenosin deaminasa

ALT: *Anterolateral Thigh* / Colgajo Anterolateral de muslo

ASA: American Society of Anesthesiologists

AUC: *Area under the curve* / Área bajo la curva

bFGF: Factor básico de Crecimiento de Fibroblastos

CD: Cluster de Diferenciación

CDC: Center for Disease Control, Atlanta (EE.UU.)

CPK: Creatín Fosfoquinasa

DM: Diabetes Mellitus

DS: Desviación Estándar

EGF: *Epidermal Growth Factor* / Factor de crecimiento epidérmico

ELISA: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* / Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas

FGF-2: Factor de crecimiento de Fibroblastos-2

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno

G-CSF: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos

GM-CSF: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos-Macrófagos

HNSCC: *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma* / Carcinoma Epidermoide de Cabeza y Cuello

IC: Intervalo de Confianza

IFN γ : Interferón gamma

IGF: Factor de crecimiento insulínico

IL(s): Interleuquina(s)

IL-1-RA: Antagonista del Receptor de IL-1

ILQ: Infección del lecho quirúrgico

IMC: Índice de Masa Corporal

M-CSF: Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos

MMP(s): Metaloproteinasas de la Matriz

MEC: Matriz Extracelular

MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

MRSA: *Meticillin Resistant Staphylococcus aureus*

NNISS: *National Nosocomial Infection Surveillance System*

NK: Células *Natural Killer*

OR: Odds Ratio

pCO₂: presión de dióxido de carbono

PIC: Presión Intracraneal

PDGF: Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas

RNA_m: Ácido Ribonucleico mensajero

ROC: Receiver Operating Characteristic

RR: Riesgo Relativo

RT-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real

sICAM-1: Molécula de Adhesión Intercelular soluble tipo 1

SSI: *Surgical-site infection* / Infección del lecho quirúrgico

TGF- β : Factor de Crecimiento de Transformación tipo beta

Th1: Linfocitos T cooperadores tipo 1

Th2: Linfocitos T helper o cooperadores tipo 2

TIMP(s): Inhibidores Tisulares de la Metaloproteinasas

TNF α : Factor de necrosis tumoral α

TNM: Sistema de Clasificación de Tumores, “T”: Tamaño, “N”: Gánglios afectados,
“M”: Metástasis. **VCG:** Vaciamiento Cervical Ganglionar

VCG: Vaciamiento Cervical Ganglionar

VEGF: Factor de Crecimiento Vascular Endotelial

Abreviaturas de unidades utilizadas en la medición de los parámetros

ng/ml: Nanogramos/mililitro

pg/ml: Picogramos/mililitro

UI: Unidades Internacionales

kg: Kilogramos

cm: Centímetros

KDa: Kilodálton (peso molecular)

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Prevalencia de ILQ en cirugía oncológica mayor de cabeza y cuello recogida en la literatura.

Tabla 2: Factores de riesgo de ILQ en cirugía del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Tomado de Cunha et al 2011.

Tabla 3: Tipos de Metaloproteinasas de la Matriz (MMPs) y sus orígenes. Tomado de Nagase et al 2006.

Tabla 4: Criterios del “American Joint Committee on Cancer”, 7ª edición (2010)

Tabla 5: Estancia hospitalaria de los pacientes.

Tabla 6: Procedimiento quirúrgico realizado a los pacientes.

Tabla 7: Distribución de pacientes con cultivos positivos y negativos en relación al desarrollo de infección del lecho quirúrgico (ILQ) en función de los días de observación.

Tabla 8: Rentabilidad diagnóstica de los cultivos microbiológicos para el diagnóstico de infección del lecho quirúrgico (ILQ) en el día +1 del postoperatorio.

Tabla 9: Rentabilidad diagnóstica de los cultivos microbiológicos para el diagnóstico de infección del lecho quirúrgico (ILQ) en el día +3 del postoperatorio.

Tabla 10: Rentabilidad diagnóstica de los cultivos microbiológicos para el diagnóstico de infección del lecho quirúrgico (ILQ) en el día +5 del postoperatorio.

Tabla 11: Rentabilidad diagnóstica de los cultivos microbiológicos para el diagnóstico de infección del lecho quirúrgico (ILQ) en el día +7 del postoperatorio.

Tabla 12: Distribución de las interleuquinas obtenidas en el líquido de drenaje posquirúrgico los días +1 y +3 del postoperatorio, expresados en Media±DS (Desviación Estandar).

Tabla 13: Distribución de las Metaloproteinasas de la Matriz (MMPs) obtenidas en el líquido de drenaje posquirúrgico los días +1 y +3 del postoperatorio, expresados en Media±DS (Desviación Estandar).

Tabla 14: Relación de las variables clínicas, microbiológicas y terapéuticas de los pacientes con la presencia de infección de lecho quirúrgico (ILQ). Niveles de significación estadística obtenidos mediante pruebas chi-cuadrado para tablas de contingencia 2x2.

Tabla 15: Niveles de significación estadística obtenidos mediante pruebas t de Student o U de Mann-Whitney, según corresponde por ajuste o no de los datos a una distribución normal. ILQ (Infección del lecho quirúrgico). DS (Desviación Estandar).

Tabla 16: Variables clínicas asociadas con la aparición de ILQ, y Odds Ratio calculada.

Tabla 17: Niveles de Interleuquinas (IL) y Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF α) medidas en el líquido de drenaje postquirúrgico (pg/ml) en los días +1 y +3, y su asociación o no con la aparición de infección de lecho quirúrgico (ILQ). AIC: Amplitud Intercuartílica.

Tabla 18: Niveles de Metaloproteinasas de la Matriz (MMP) medidas en el líquido de drenaje postquirúrgico (pg/ml) en los días +1 y +3, y su asociación o no con la aparición de infección de lecho quirúrgico (ILQ).

Tabla 19: Cálculo del AUC para IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , MMP-1, MMP-2 y MMP-3 en el día +1.

Tabla 20: Cálculo del AUC para IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , MMP-1, MMP-2 y MMP-3 en el día +3.

Tabla 21: Valores de los puntos de corte (pg/ml) tomados para el diagnóstico de ILQ. Se muestra la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

Tabla 22: Tabla de contingencia para el cálculo de la Odds Ratio (OR) en función a los puntos de corte establecidos para cada citoquina que que presentó un $AUC > 0,7$.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Figura 1: Factores de riesgo generales en el desarrollo de Infección del Lecho Quirúrgico. (Adaptado de [Buggy et al. 2000](#)).

Figura 2: Evolución del riesgo de ILQ en relación a la edad del paciente. (Tomado de [Kaye et al. 2005](#))

Figura 3: Paciente intervenido de carcinoma epidermoide de reborde alveolar mandibular (T3 N0 M0) al que se le ha practicado: traqueotomía, resección oral con márgenes del tumor, vaciamiento cervical supraomohioideo, y colocación de barra de reconstrucción. Nótese la solución de continuidad entre la cavidad oral y el lecho del Vaciamiento Cervical Ganglionar (VCG).

Figura 4: Diferencias macroscópicas en color, textura y densidad del líquido de drenaje procedente de un vaciamiento cervical, en función de los días transcurridos desde la cirugía.

Figura 5: Bases fisiopatológicas de la producción de exudado.

Figura 6: Fase Inflamatoria de la cicatrización. Adaptado de Grabbs&Smith. Plastic Surgery. Año 2007. 6ª Edición. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins.

Figura 7: Las tres fases de la cicatrización de las heridas (inflamatoria, proliferativa y remodelación), el tiempo en el que ocurren, y la población celular predominante.

Tomado de Grabbs&Smith. Plastic Surgery. Año 2007 6ª Edición. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins. Capítulo 2. Pag 17.

Figura 8: Fase Proliferativa de la cicatrización. Adaptado de Grabbs&Smith. Plastic Surgery. Año 2007. 6ª Edición. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins.

Figura 9: Fase de Remodelación de la cicatrización. Adaptado de Grabbs&Smith. Plastic Surgery. Año 2007. 6ª Edición. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins.

Figura 10: Mecanismos de actuación de las citoquinas. Tomado de Suarez A, Mozo L, Gutierrez-Martín C. Citocinas y Quimiocinas. En: Peña-Martinez J (coord). Inmunología. Ed. Phadia. Cordoba, 2003.

Figura 11: Cuantificación y evolución de las citoquinas más relacionadas en la fase aguda de la inflamación. Tomado de Suarez A, Mozo L, Gutierrez-Martín C. Citocinas y Quimiocinas. En: Peña-Martinez J (coord). Inmunología. Ed. Phadia. Cordoba, 2003.

Figura 12: Acciones biológicas de la IL-1 sobre diferentes órganos del cuerpo humano. Tomado de Suarez A, Mozo L, Gutierrez-Martín C. Citocinas y Quimiocinas. En: Peña-Martinez J (coord). Inmunología. Ed. Phadia. Cordoba, 2003.

Figura 13: Principales acciones biológicas de la IL-6 sobre diferentes órganos y células. Tomado de Suarez A, Mozo L, Gutierrez-Martín C. Citocinas y Quimiocinas. En: Peña-Martinez J (coord). Inmunología. Ed. Phadia. Cordoba, 2003.

Figura 14: Ultraestructura de las MMPs Humanas.

Figura 15: Cambios en la concentración local de proteasas (incluyendo Metaloproteinasas) en heridas “normales” y que no cicatrizan. Tomado de: “*Consenso internacional. Función de las proteasas en el diagnóstico de las heridas. Revisión de un grupo de trabajo de expertos*”. Londres. *Wounds Internacional*, 2011.

Figura 16: Sistemas con medio de transporte AMIES e hisopo para la toma de cultivos microbiológicos (Deltalab©, Rubí, España).

Figura 17: Distribución por sexos.

Figura 18: Pirámide poblacional de los pacientes incluidos en el estudio.

Figura 19: Distribución del peso en los pacientes del estudio (media±DS)

Figura 20: Estancia hospitalaria. Distribución en rangos intercuartílicos

Figura 21: Localización del tumor primario de la serie.

Figura 22: Pacientes agrupados en función de tamaño tumoral pequeño (T1-T2) y grande (T3-T4).

Figura 23: Distribución de la estirpe histológica

Figura 24: Distribución de los cultivos del líquido de drenaje postquirúrgico a lo largo del estudio.

Figura 25: Distribución por frecuencias de los microorganismos aislados en los cultivos de los drenajes del lecho quirúrgico.

Figura 26: Distribución de microorganismos clasificados en función a si fueron responsables de la “infección del lecho quirúrgico” (ILQ), o si fueron responsables de la “colonización” del lecho quirúrgico.

Figura 27: Valores de IL-6 expresados mediante la mediana y la amplitud intercuartílica. En rojo: Valores al día +1. En azul: Valores al día +3. Obsérvese la tendencia a la normalización de los valores en los pacientes que no padecieron una ILQ. ($p < 0.05$)

Figura 28: Valores de IL-10 expresados mediante la mediana y la amplitud intercuartílica. En rojo: Valores al día +1. En azul: Valores al día +3. Obsérvese la tendencia a la normalización de los valores en los pacientes que no padecieron una ILQ. ($p < 0.05$)

Figura 29: Curva ROC para IL-2 (AUC: 0.773; IC95%: 0.559-0.986) y TNF α (AUC: 0.919; IC95%: 0.819-1) en día +1.

Figura 30: Curva ROC para IL-1 β (AUC: 0.5833 (IC95%: 0.610-1), IL-2 (AUC: 0.864; IC95%: 0.724-0.968) y IL-6 (AUC: 0.771; IC95%: 0.609-.0933) en día +3.

Figura 31: Diferentes etapas solapadas de interacción entre microorganismo y huésped en el contexto de la infección del lecho quirúrgico (ILQ).

1. Introducción:

1.-) La infección quirúrgica: definición, historia, epidemiología, situación actual.

Tratar de definir la infección surgida en los tejidos que han sido sometidos a cirugía se ha presentado a lo largo de los años como una tarea utópica, ya que se conoce que se trata de un proceso multifactorial y complejo que depende de las interrelaciones entre el paciente y el ambiente. Las primeras definiciones sobre las que se basa el estado actual del problema se deben a Altemeier ([Altemeier et al. 1976](#)), que la definió como “*la invasión y multiplicación de microorganismos en los tejidos del cuerpo [que han recibido cirugía] que resultan en un daño celular local*”, y la describió de forma clínica mediante “*...la presencia de enrojecimiento, dolor, calor e inflamación de la piel circundante, y la presencia de pus*”. Tal descripción clínica no cambia mucho de la que dio Cornelio Celso en el siglo I acerca de la inflamación “*rubore, calore, tumore et dolore*”.

De esta breve reseña histórica pasamos a una revisión publicada en 2001 en la *Health Technology Assessment* ([Bruce et al. 2001](#)) donde se realizó una búsqueda de la definición de infección de la herida quirúrgica en 82 estudios prospectivos publicados hasta esa fecha, encontrando hasta 41 publicaciones que aportaban una definición y un método de medición de la infección de la herida quirúrgica. De entre ellos, había cinco definiciones, basadas en el consenso de grupos de trabajo en el campo de las infecciones posquirúrgicas, que fueron las más empleadas. Tres de estas pertenecían a grupos del Reino Unido: el Public Health Laboratory System (PHLS) ([Glenister et al. 1992](#)), el *Surgical Infections Society Group* (SISG) ([Peel et al. 1991](#)), y el *Second UK National Prevalence Survey* ([Ayliffe et al. 1993](#)) (NPS). Las otras dos definiciones son de EE.UU. y corresponden al grupo de trabajo del Centro de Control de Enfermedades, (*Centres for Disease Control, CDC*) de Atlanta ([Garner et al. 1988](#), [Horan et al. 1992](#)) (Ver ANEXO I-V). Una sexta clasificación, frecuentemente empleada en el ámbito de la cirugía de cabeza y cuello es la de Johnson et al ([Johnson et al. 1984](#)) (Ver ANEXO VI)

La definición de la CDC de 1992 refleja el cambio sustancial en la denominación, pasando de llamarse “infección de la herida quirúrgica”, a la de “infección del lecho quirúrgico (ILQ)”, entendiendo por tal todo el lecho donde se ha tenido lugar la cirugía, y no solo la piel desde donde se accedió. El concepto de infección órgano/espacial, implica la afectación de órganos manipulados o abiertos durante el procedimiento quirúrgico.

La infección del lecho quirúrgico es la infección nosocomial más frecuente entre los pacientes operados, llegando incluso a los 2 millones de casos cada año en EE.UU. La repercusión económica de la ILQ está condicionada por el aumento de la estancia hospitalaria, los costes directos del tratamiento y la morbilidad residual del paciente. (Smyth et al. 2000, Daneman et al. 2009). La ILQ es la mayor causa prevenible de complicación tras una cirugía mayor, y la segunda causa más frecuente de complicación prevenible en el paciente hospitalizado, estimándose que entre el 40-60% de las ILQ podrían haberse prevenido (Burke et al. 2003). Se estimó que el coste adicional de un paciente intervenido de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello que desarrollara una ILQ ascendía a 1700€, con un incremento en la estancia postoperatoria estimado de 16 días más que aquellos pacientes que no desarrollaran ILQ. Dichos costes aumentan a 35000€ si además de ILQ el paciente desarrolla neumonía nosocomial, incrementando la estancia hasta en 31 días más (Penel et al. 2008).

El riesgo de desarrollar una ILQ está influido por numerosos factores. De entre ellos, existen unos factores de riesgo generales a todas las cirugías y campos quirúrgicos, y otros relacionados con el paciente. La Figura 1 muestra los elementos referentes a la cirugía, al manejo anestésico y al paciente que pueden influir en la aparición de la infección del lecho quirúrgico.

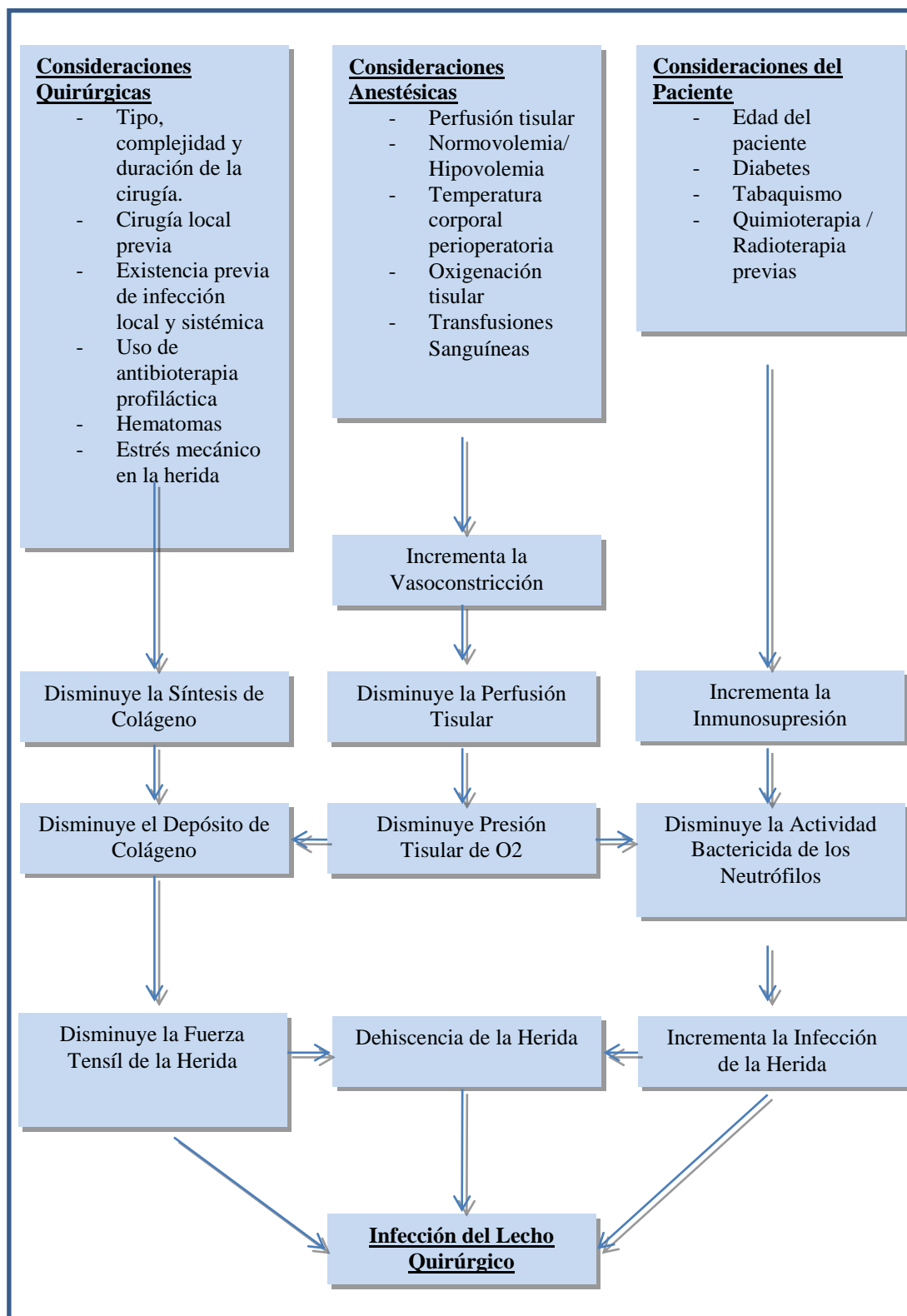


Figura 1: Factores de riesgo generales en el desarrollo de Infección del Lecho Quirúrgico. (Adaptado de Buggy et al. 2000).

2.-) Factores de riesgo para el desarrollo de Infección del Lecho Quirúrgico

2.1.-) Relacionados con la Cirugía

Tipo de cirugía

La *National Academy of Sciences/National Research Council wound classification* (Berard et al. 1964) realizó una clasificación del tipo de cirugía en función del nivel de contaminación esperado. Así dividió en cuatro grupos:

- **Limpia:** Heridas quirúrgicas no infectadas, donde no se encuentran focos inflamatorios. No se interviene sobre tracto gastrointestinal, genitourinario, ni vía aérea.
- **Limpia-Contaminada:** Heridas quirúrgicas donde se entra en tracto gastrointestinal, genitourinario o en vía aérea, de forma controlada, sin encontrar contaminación inusual. De forma específica, las intervenciones relacionadas con el sistema biliar, apéndice, vagina y orofarínge están incluidas en esta categoría.
- **Contaminada:** Incluye heridas quirúrgicas donde se produzcan brechas en la esterilidad intraoperatoria, así como salida de contenido gastrointestinal, heridas traumáticas recientes y tejidos con inflamación no purulenta.
- **Sucia/Infectada:** Incluye heridas traumáticas antiguas con tejidos desvitalizados, así como aquellas que presenten infección clínicamente evidente ó perforación de una víscera. También se incluye la cirugía de los abscesos.

En función del tipo de cirugía, el riesgo estimado de infección postquirúrgica de la herida oscila en: Limpia: 1-5%; Limpia-Contaminada: 3-11%; Contaminada: 10-17%; y Sucia: >27%. (Cruse et al. 1980)

Duración de la cirugía

Un tiempo quirúrgico prolongado implica un mayor riesgo de contaminación intraoperatoria del lecho quirúrgico (Haridas et al. 2008). Según la *National Nosocomial Infection Surveillance System* (NNISS) es uno de los tres factores de riesgo más importantes en la ILQ (Blumetti et al. 2007). La deshidratación tisular y consiguiente el daño celular asociado, la hipoxia local y el riesgo de contaminación microbiológica están directamente relacionados con la duración de la cirugía (Gaynes et al. 2001).

Cirugía local previa

Entendida como la reintervención en un lecho ya operado anteriormente. Varios autores consideran que el riesgo de ILQ es mayor en lechos operados ([Spellman et al. 2000](#), [Blumetti et al. 2007](#)). En la cirugía del carcinoma de cavidad oral, la fracción de riesgo atribuible de la cirugía previa sobre la ILQ es variable, encontrando en la literatura resultados contradictorios. Por un lado, se realizó un estudio retrospectivo de 894 casos de carcinoma de cavidad oral, de los que un 19,4% habían sido previamente operados. La proporción de ILQ en el grupo previamente operado fue del 21,78%, y en no reoperados del 20,38% sin significación estadística ($p>0,6$) ([Lin et al. 2012](#)). Sin embargo, en un estudio retrospectivo de 137 pacientes intervenidos de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello se comprobó que los principales factores de riesgo para ILQ fueron la cirugía previa, así como una estancia postoperatoria prolongada y la realización de una traqueotomía preoperatoria ([Cuhna et al. 2012](#)).

La realización de una traqueotomía perioperatoria se considera un factor de riesgo para el desarrollo de ILQ. En un estudio retrospectivo de 697 pacientes intervenidos de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello se comprobó que aquellos pacientes a los que se les realizó traqueotomía, presentaban un riesgo de ILQ con una Odds Ratio (OR) de 9.757 (IC 95%: 2.609-36.491) ([Lee et al. 2011](#)).

2.2.-) Relacionados con la Anestesia

Transfusión de hemoderivados

Un meta-análisis ([Hill et al. 2003](#)) demuestra que los pacientes que recibieron transfusiones sanguíneas durante la cirugía, presentaban mayor riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas a lo largo del postoperatorio, especialmente ILQ. Un tiempo quirúrgico prolongado se ha asociado con una mayor pérdida de sangre, que conlleva a la necesidad de transfusiones sanguíneas, que dado su efecto inmunosupresor, es otro factor de riesgo de ILQ ([Fergusson et al. 2004](#)). Existen mecanismos por los que las transfusiones sanguíneas dan lugar a un efecto inmunomodulador, como son la presencia de leucocitos activos, de citoquinas liberadas por los neutrófilos durante el proceso de

extracción y almacenamiento de la sangre, así como de receptores solubles antigénicos de leucocitos humanos en el plasma alogénico ([Vamvakas et al. 2002](#)).

Temperatura Corporal

No hay consenso acerca de los efectos beneficiosos y perjudiciales que implica la alteración de la temperatura corporal en el paciente quirúrgico. Durante el perioperatorio, la temperatura central del cuerpo debe mantenerse en torno a 36°C. Una temperatura superior a ésta puede asociarse a complicaciones postquirúrgicas. En un estudio retrospectivo sobre 79 pacientes operados de colectomía segmentaria se apreció que una temperatura inferior a 36°C presentaba un efecto protector frente a la aparición de fugas anastomóticas y a ILQ, así como una menor estancia hospitalaria ([Geiger et al. 2012](#)).

Sin embargo, un estudio retrospectivo sobre 524 pacientes con traumatismos abdominales que precisaron laparotomía mostró que la presencia de un pico de temperatura inferior a 35°C en el intraoperatorio se asociaba con un mayor riesgo de ILQ, siendo ese riesgo un 221% mayor por cada grado de temperatura inferior a 35°C en cualquier medición del intraoperatorio ([Saemon et al. 2012](#)).

Asimismo, un estudio de casos y controles realizados sobre pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal que comparaba normotermia / no-normotermia frente a ILQ reveló que el mantenimiento de la temperatura corporal en sus valores normales no se asociaba con un aumento en el riesgo de ILQ ([Lehtinen et al. 2010](#)).

De todo ello se deriva que no existe consenso entre los autores sobre cómo se debe manejar la temperatura corporal en los pacientes quirúrgicos para disminuir el riesgo de ILQ.

Oxigenación Tisular

La oxigenación tisular es un predictor de la infección del lecho quirúrgico debido a que incrementa la acción bactericida del sistema inmune del paciente y mejora la cicatrización ([Fakhry et al. 2012](#)). Un adecuado manejo de fluidos en el perioperatorio previene la hipovolemia y permite una mejor perfusión y oxigenación

tisular ([Arkiliç et al. 2003](#)). La relación entre la disminución de la presión de oxigenación tisular y la aparición de ILQ se ha empleado como un sistema de predicción en cirugía inguinal y abdominal, en el que la oximetría por espectrofotometría a las 12, 24 y 48h tras la cirugía reveló cambios estadísticamente significativos, más sensibles y específicos en el diagnóstico de la ILQ que el criterio de referencia comparado (criterios de ILQ de la NNISS) ([Ives et al. 2007](#)). En ese sentido, se ha comprobado en un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego ([Belda et al. 2005](#)) que el manejo con oxígeno suplementario en pacientes sometidos a cirugía electiva colorrectal (grupo experimental con $FiO_2=80\%$; grupo control con $FiO_2=30\%$) disminuía el riesgo relativo de ILQ en un 61%.

Por su parte, la hipercapnia leve intraoperatoria incrementa la perfusión y la oxigenación tisular periférica, así como en el territorio gastrointestinal y esplácnico. No obstante, en un estudio randomizado que comparó hipercapnia leve intraoperatoria ($pCO_2=50mmHg$) frente a normocapnia ($pCO_2=35mmHg$), no se observó que dicha estrategia permitiera disminuir la tasa de ILQ ([Akça et al. 2013](#)).

2.3.-) Relacionados con el Paciente

Edad del paciente

El envejecimiento natural de la población hace que con mayor frecuencia pacientes con edad avanzada precisen cirugía para el tratamiento de sus enfermedades. De forma genérica se admite que la edad y el riesgo de ILQ se relacionan de forma lineal. Algunos de los hechos que han justificado éste fenómeno son ([Turrentine et al. 2006](#)): débil respuesta inmunológica a las infecciones, mayor tendencia a la malnutrición, amplia incidencia de enfermedades intercurrentes y enlentecimiento en la cicatrización tisular.

El riesgo atribuible a la edad en el desarrollo de ILQ en todos los tipos de cirugía aumenta con la edad hasta los 75 años, mientras que a partir de esa edad, el riesgo de ILQ está en relación con las comorbilidades del paciente ([Kaye et al. 2005](#)) (figura 2).

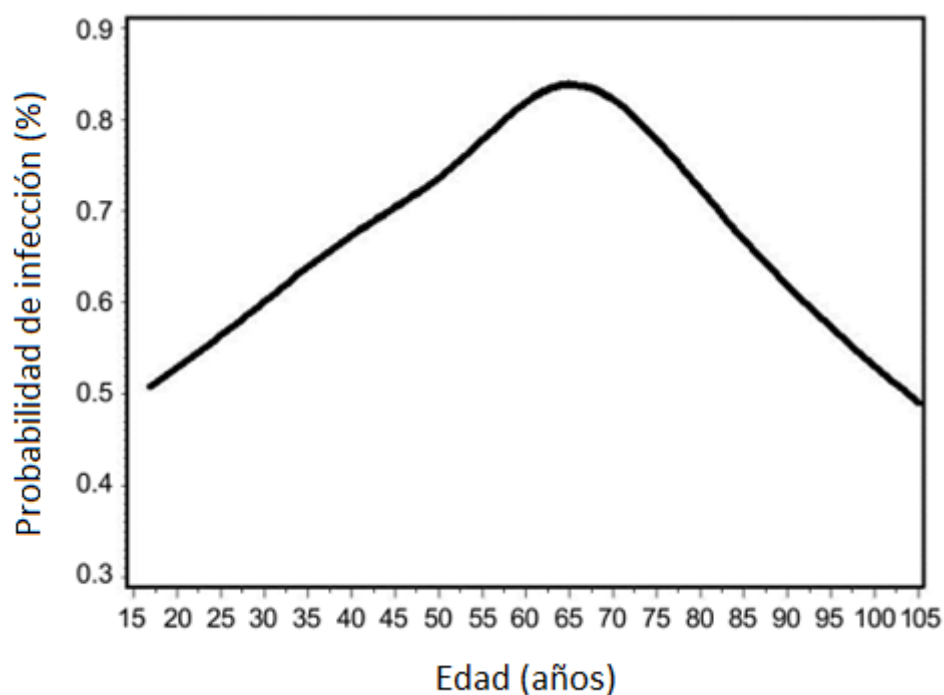


Figura 2: Evolución del riesgo de ILQ en relación a la edad del paciente. (Tomado de [Kaye et al. 2005](#))

Tabaquismo

Los pacientes fumadores presentan una alteración en los procesos de reparación y cicatrización tisular debido a la hipoxia relativa que presentan a consecuencia de la reducción local del flujo sanguíneo, secundario a la microangiopatía, así como de la disminución en la oxigenación tisular por el aumento de la carboxihemoglobina ([Jensen et al. 1991](#)). También se ha estudiado el efecto del tabaco sobre la agregación plaquetaria en los capilares, observando que causa obstrucción microvascular. Otros estudios ([Xu et al. 2008](#)) hacen referencia a que los fumadores tienen más tendencia al desarrollo de infecciones bacterianas debido a la acción inmunosupresora de los tóxicos inhalados en el tabaco. El cese del tabaquismo previo a la cirugía se ha objetivado que disminuye el riesgo de ILQ, con una Odds Ratio de 0,43 (0,21-0,85 IC:95%), según el meta-análisis de Sørensen ([Sørensen et al. 2012](#)).

Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad sistémica crónica que produce un daño en la microcirculación y una inmunosupresión relativa ([Spelman et al. 2000](#)).

Ambas condiciones interfieren con la normal cicatrización de las heridas ([Jeffcoate et al. 2004](#)) e incrementan el riesgo de que aparezca una ILQ ([Liu et al. 2007](#)). La normalización de los niveles de glucosa en los pacientes diabéticos antes de la cirugía, disminuye la aparición de infección del sitio quirúrgico ([Kramer et al. 2008](#)). En un estudio de carcinoma epidermoide de cavidad oral ([Lin et al. 2012](#)), se encontró que el factor de riesgo que con mayor significación se asociaba a la ILQ era la presencia de DM, con una odds ratio de 5,287 (IC 95% 2,801-9,979, $p<0,01$).

No obstante, estudios retrospectivos sobre ILQ en cirugía de cabeza y cuello ([Sepehr et al. 2009](#)), llegan a la conclusión que la incidencia en diabéticos no es significativamente mayor que en pacientes no diabéticos.

Quimioterapia / Radioterapia previas

En un estudio retrospectivo de 306 pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello que recibieron quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía, se constató que el riesgo de padecer ILQ era similar al de aquellos pacientes que no recibieron dicho tratamiento quimioterápico ([Liu et al. 2011](#)).

Por su parte, en un estudio retrospectivo de 697 pacientes intervenidos de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, se comprobó que aquellos que recibieron radioterapia preoperatoria presentaban un riesgo de ILQ aumentado, con una Odds Ratio de 2.85 (IC 95%: 1.172-6.931) ([Lee et al. 2011](#)).

3.-) La infección del lecho quirúrgico en la cirugía del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

CONSIDERACIONES ESPECIALES

La cirugía de cabeza y cuello merece una atención especial, debido a su mayor riesgo relativo de infecciones debido a la contaminación propia de la cavidad oral. En el caso del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, se añade una circunstancia que lo favorece, que es la contaminación directa del cuello con la flora de la cavidad oral ([Sato et al. 2011](#)).

De forma habitual, la resección del tumor primario viene acompañado de la realización de vaciamientos cervicales ganglionares (VCG) con el fin de evitar la diseminación tumoral o bien para tratar aquellos tumores que en el momento del diagnóstico ya presentan metástasis ganglionares cervicales. Como ya se comentó previamente, la presencia de microorganismos procedentes de la cavidad oral en el lecho quirúrgico del cuello, considerado como “limpio”, genera una contaminación que puede predisponer a la aparición de una ILQ. De forma rutinaria, se inserta un sistema de drenaje en el lecho quirúrgico del VCG para recoger el exudado procedente de la cirugía. Dicho drenaje se evalúa diariamente y es retirado cuando el débito en 24 horas es inferior a 25cc ([Amir et al. 2010](#)). Existen fundamentalmente dos tipos de drenajes en función del sistema de extracción del exudado. Los llamados “activos” o “aspirativos” emplean el poder de succión de una bomba para extraer el líquido de drenaje del lecho quirúrgico, mientras que los “pasivos” o “por capilaridad”, no realizan presión negativa. En la actualidad, se considera que los sistemas aspirativos son de elección en el VCG, ya que en comparación con los pasivos, disminuyen la tasa de retardo en la cicatrización de un 54% hasta sólo un 6%, independientemente del estadio tumoral, de la técnica quirúrgica o el tipo de reconstrucción realizada ([Batstone et al. 2009](#), [Barsaiyan et al. 2011](#)).

PREVALENCIA

Por tanto, la prevalencia de la ILQ en cirugía de cabeza y cuello variará en función del criterio diagnóstico utilizado. La prevalencia se estima en un 10 a 40% de los casos, dependiendo de las series. En la Tabla 1 se recoge la prevalencia de ILQ en

cirugía oncológica mayor de cabeza y cuello encontrados en los diferentes estudios publicados.

| Estudio | % ILQ | <i>n</i> | Características de los pacientes |
|---------------------|----------|----------|---|
| Ma et al 2012 | 23.1% | 376 | Pacientes mayores de 65 años |
| Cunha et al 2012 | 10.9% | 137 | Pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. |
| Lin et al 2012 | 20.8% | 894 | Pacientes con cirugía previa en cavidad oral |
| Lee et al 2011 | 18.4% | 697 | Pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. |
| Liu et al 2011 | 31% | 306 | Pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía. |
| Karakida et al 2010 | 40.6% | 276 | Pacientes reconstruidos mediante colgajos microquirúrgicos |
| Ogihara et al 2009 | 10% | 209 | Pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. |
| Lotfi et al 2008 | 38.8% | 258 | Pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. |
| Penel et al 2008 | 31% | 261 | Pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. |
| Penel et al 2001 | 41.8% | 165 | Pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. |

Tabla 1: Prevalencia de ILQ en cirugía oncológica mayor de cabeza y cuello recogida en la literatura.

VIAS DE COLONIZACIÓN

Se han descrito varias vías de colonización del lecho quirúrgico del vaciamiento cervical ganglionar. Dicha colonización va a predisponer, aunque no a condicionar, la aparición de ILQ.

Durante la intervención quirúrgica, se puede dar lugar a una contaminación directa del lecho quirúrgico del vaciamiento cervical por flora comensal del paciente. Se han publicado estudios ([Ibrahimi et al. 2011](#)) que demuestran que la mayor fuente de ILQ procede de la autoinoculación de microorganismos comensales del paciente procedentes tanto de la piel como de las mucosas. El hecho de que el tratamiento antibiótico previo para la descolonización nasal del *S. aureus* se ha observado que es eficaz en la disminución de ILQ en cirugía dermatológica ([Cordova et al. 2010](#)) es un indicativo de que la flora propia del paciente tiene un papel mayor que la flora del personal sanitario en la colonización previa a la ILQ.

Existe una segunda vía de colonización, que se debe al fenómeno de “traslocación bacteriana”. Dicho fenómeno se fundamenta en el hallazgo de bacterias

translocadas en ganglios metastásicos frente a no metastásicos, en pacientes intervenidos de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. La disrupción mecánica de la barrera mucosa que origina el tumor parece permitir una colonización bacteriana desde la que se inicia el proceso de translocación a través de los vasos linfáticos transectados ([Sakamoto et al. 1999](#)). En ese sentido, otro estudio analizó la vía linfática en la traslocación bacteriana de microorganismos causantes de enfermedad periodontal hacia ganglios linfáticos en pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral ([Amodini Rajakaruna et al. 2012](#)).

Una tercera vía es la contaminación directa por comunicación orocervical postquirúrgica. En algunos casos de tumores de cavidad oral, especialmente en casos de tumores de suelo de boca y base de lengua, la extirpación tumoral a menudo exige una resección en bloque del tumor primario y del paquete celuloganglionar que se extrae en el vaciamiento cervical ganglionar. Este hecho deja como consecuencia una cavidad virtual por la que, a pesar de una sutura meticulosamente hermética, podría fistulizarse saliva y flora oral hasta el lecho del Vaciamiento Cervical Ganglionar (VCG) a lo largo del postoperatorio (figura 3).



Figura 3: Paciente intervenido de carcinoma epidermoide de reborde alveolar mandibular (T3 N0 M0) al que se le ha practicado: traqueotomía, resección oral con márgenes del tumor, vaciamiento cervical supraomohioideo, y colocación de barra de reconstrucción. Nótese la solución de continuidad entre la cavidad oral y el lecho del Vaciamiento Cervical Ganglionar (VCG).

Por último, se puede producir una contaminación nosocomial cruzada durante la estancia del paciente en el hospital. Los fómites son objetos inanimados que están impregnados de microorganismos, y pueden actuar como reservorio para una posible ILQ. En el perioperatorio de un paciente encontramos numerosos fómites, tales como los materiales para curas, guantes, instrumental. Existen estudios que han comprobado la capacidad de ciertos organismos productores de ILQ de persistir en material de curas durante más de una semana ([Huang et al. 2006](#)), y que permanecen en la ropa y enseres del personal de enfermería hasta en un 65% de los casos ([Boyce et al. 1997](#)). El uso de rotuladores cutáneos para marcar las incisiones quirúrgicas se ha visto que entraña un riesgo de colonización bacteriana ([Datz et al. 1997](#)), incluso siendo un material desechable, ya que la punta de dicho rotulador actúa como vehículo de microorganismos de unas zonas a otras del organismo ([Burton et al. 2010](#)).

FACTORES DE RIESGO

Existen numerosos factores de riesgo en la cirugía del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello que han sido estudiadas por diferentes autores. Algunos de ellos se reflejan en la Tabla 2.

| | |
|--------------------------------------|--------------------------------|
| Alcoholismo | Infecciones Nosocomiales |
| Anemia perioperatoria | Inmunosupresión |
| Complejidad de la Cirugía | Necesidad de Trasfusiones |
| Duración de la Cirugía | Presencia de Otras Infecciones |
| Duración de la estancia hospitalaria | Quimioterapia Previa |
| Enfermedades Cardiovasculares | Radioterapia previa |
| Enfermedades Pulmonares | Recidiva del tumor primario |
| Estadificación Tumoral (TNM) | Seromas Postquirúrgicos |
| Estadío ASA | Tabaquismo |
| Estado Nutricional | Tipo de Reconstrucción |
| Hematomas Postquirúrgicos | Traqueostomía |
| Hiper glucemia Postoperatoria | |

Tabla 2. Factores de riesgo de ILQ en cirugía del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. (Tomado de [Cunha et al 2011](#)).

En el estudio de Penel ([Penel et al. 2001](#)) sobre factores de riesgo en ILQ en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, no encontraron ni en su estudio ni en los antecedentes publicados hasta la fecha relación entre sexo, edad y grado de la Academia Americana de Anestesiología (ASA) en la aparición de ILQ.

En la mayoría de estudios, el tamaño tumoral entraña mayor riesgo de ILQ. Nicolas Penel describe que, los tumores grandes a menudo causan dolor, deglución alterada que conlleva a desnutrición, y su excisión deja grandes defectos que son más difíciles de reconstruir. Además, un mayor tamaño tumoral implica una duración mayor de la cirugía. ([Penel et al. 2001](#)).

En el caso del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, la edad por sí misma no es un factor de riesgo, tal como indican diferentes estudios ([Penel et al. 2001](#), [Lee et al. 2011](#)). Suele existir un sesgo de selección en estos pacientes de edad avanzada, ya que se tiende a desestimar cirugías agresivas con grandes reconstrucciones asociadas,

así como que a la edad avanzada se asocian numerosas comorbilidades que actúan como factor de confusión.

UTILIDAD DE LA PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

Se ha demostrado que la infección postquirúrgica en el tratamiento del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello empeora el pronóstico ([Grandis et al. 1992](#)). La utilización de pautas de antibioterapia empírica en el postoperatorio inmediato ha conseguido disminuir el riesgo ([Fraiola et al. 2004](#)). No obstante, varios autores observaron que el mantenimiento de la pauta antibiótica más allá de las primeras 24 horas tras la cirugía no reducía el riesgo de infección postquirúrgica en la cirugía oncológica limpia-contaminada en cabeza y cuello ([Righi et al. 1996](#), [Johnson et al. 1986](#)).

4.-) El exudado del lecho quirúrgico

4.1.-) Concepto

El exudado se define como la materia más o menos fluida salida de los vasos pequeños y capilares por exudación, en los procesos inflamatorios, y que se deposita en los intersticios de los tejidos o en una cavidad, formando un seroma. Se diferencia del Trasudado, en que en éste último existe un paso de líquido e iones sin elementos celulares ni proteínas, y no suele estar causado no por un proceso inflamatorio sino por una alteración en las presiones de perfusión capilar frente a las presiones oncóticas e hísticas, que conlleva al trasvase de líquido de los vasos sanguíneos a los tejidos.

4.2.-) Composición del exudado

El exudado está constituido por agua en su mayor parte, junto con nutrientes, proteínas del suero, mediadores inflamatorios, proteasas (entre las que se encuentran la Metaloproteinasas de la Matriz o MMPs), factores de crecimiento, productos de deshecho de la matriz extracelular, y células (fundamentalmente neutrófilos, macrófagos y plaquetas) ([Cutting et al. 2004](#)). A pesar de que habitualmente está colonizado por microorganismos, la presencia de éstos no implica que la herida esté

infectada. El papel que juega el exudado en la herida quirúrgica es el de facilitar la difusión de factores de crecimiento y nutrientes a través de la herida, así como permitir la migración celular desde los bordes de la misma. También promueve la proliferación celular y favorece la autólisis de la membrana extracelular y del tejido dañado o necrótico mediante a las MMPs (Thomas et al. 1997). Se ha determinado la existencia de determinados factores de crecimiento en el líquido de drenaje posquirúrgico con diferentes funciones tales como la estimulación de la epitelización (Factor de crecimiento epidermoide (EGF) y Factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1)), síntesis de la matriz extracelular (TGF β), y respuesta inflamatoria (IL-1 β) (Vogt et al. 1998). Se han descrito varios tipos de exudados atendiendo a sus características analíticas: **seroso** (pobre en proteínas y hematíes), **fibrinoso** (con abundantes proteínas y escaso número de hematíes), **hemático** (moderada cantidad de proteínas y abundantes hematíes) y **purulento** (gran cantidad de leucocitos y microorganismos); y a su localización: exudado pleural, ascítico, cervical (cervix uterino), faríngeo, uretral, duro (en la retina, por el depósito de lipoproteínas), algodonoso (en la retina, por la obstrucción y posterior necrosis de una arteriola rama de la arteria central de la retina). El exudado, en consecuencia, nos ofrece información sobre qué está ocurriendo en el órgano del que emana. En los procesos de cicatrización normal de un lecho quirúrgico, como es el caso del VCG, el color, textura y composición del exudado varían a lo largo de los días como se aprecia en la Figura 4. Así, un exudado fibrinoso en una herida cutánea nos da información del proceso de cicatrización que se lleva a cabo en ella; un exudado purulento nos indica la presencia de una infección. Por lo tanto, al margen de los parámetros sistémicos (fiebre, leucocitosis, elevación sanguínea de marcadores de respuesta inflamatoria), el análisis del exudado puede darnos información exacta y precoz de cómo es la fisiología y la fisiopatología del proceso reparativo (Moseley et al. 2004).

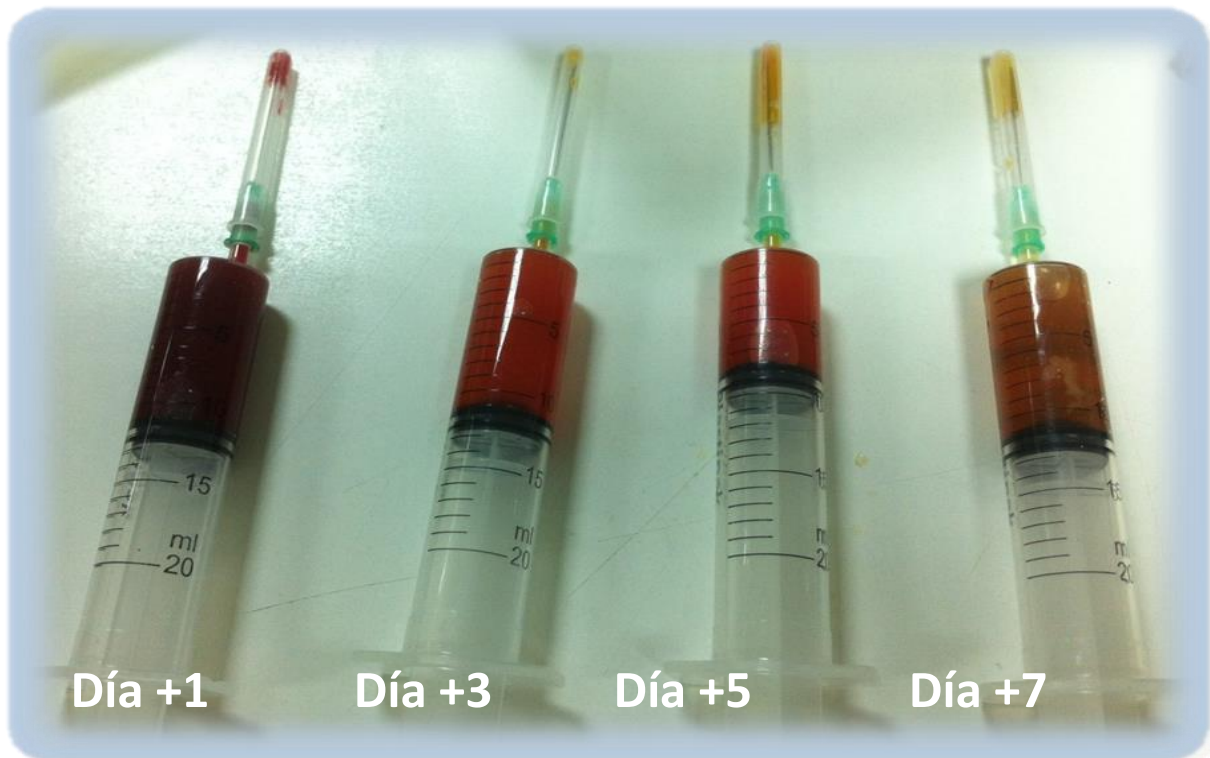


Figura 4: Diferencias macroscópicas en color, textura y densidad del líquido de drenaje procedente de un vaciamiento cervical, en función de los días transcurridos desde la cirugía.

4.3.-) Producción de Exudado

El exudado deriva del líquido que se fuga de los vasos sanguíneos y es similar al plasma sanguíneo. El líquido se filtra desde los capilares hacia los tejidos corporales a un ritmo que se encuentra determinado por la permeabilidad de los capilares y las presiones (hidrostática y osmótica) a través de sus paredes. La relación entre los factores que determinan la cantidad de líquido que se fuga se conoce como “hipótesis de Starling”. En general, los capilares reabsorben aproximadamente el 90% de la fuga. Por su parte, el 10% restante se devuelve a la circulación central a través del sistema linfático. En una situación de equilibrio, la fuga procedente de los capilares se encuentra equilibrada con la reabsorción y el drenaje de líquido.

En una herida, el daño tisular inicial desencadena una reacción inflamatoria que constituye la primera etapa del proceso de cicatrización. Los mediadores que intervienen en esta fase aumentan la permeabilidad capilar para que los elementos de la

serie blanca puedan migrar y los vasos sanguíneos permitan la salida de más líquido. Éste fluido extravasado penetra en la herida, formando la base del exudado (Figura 5).

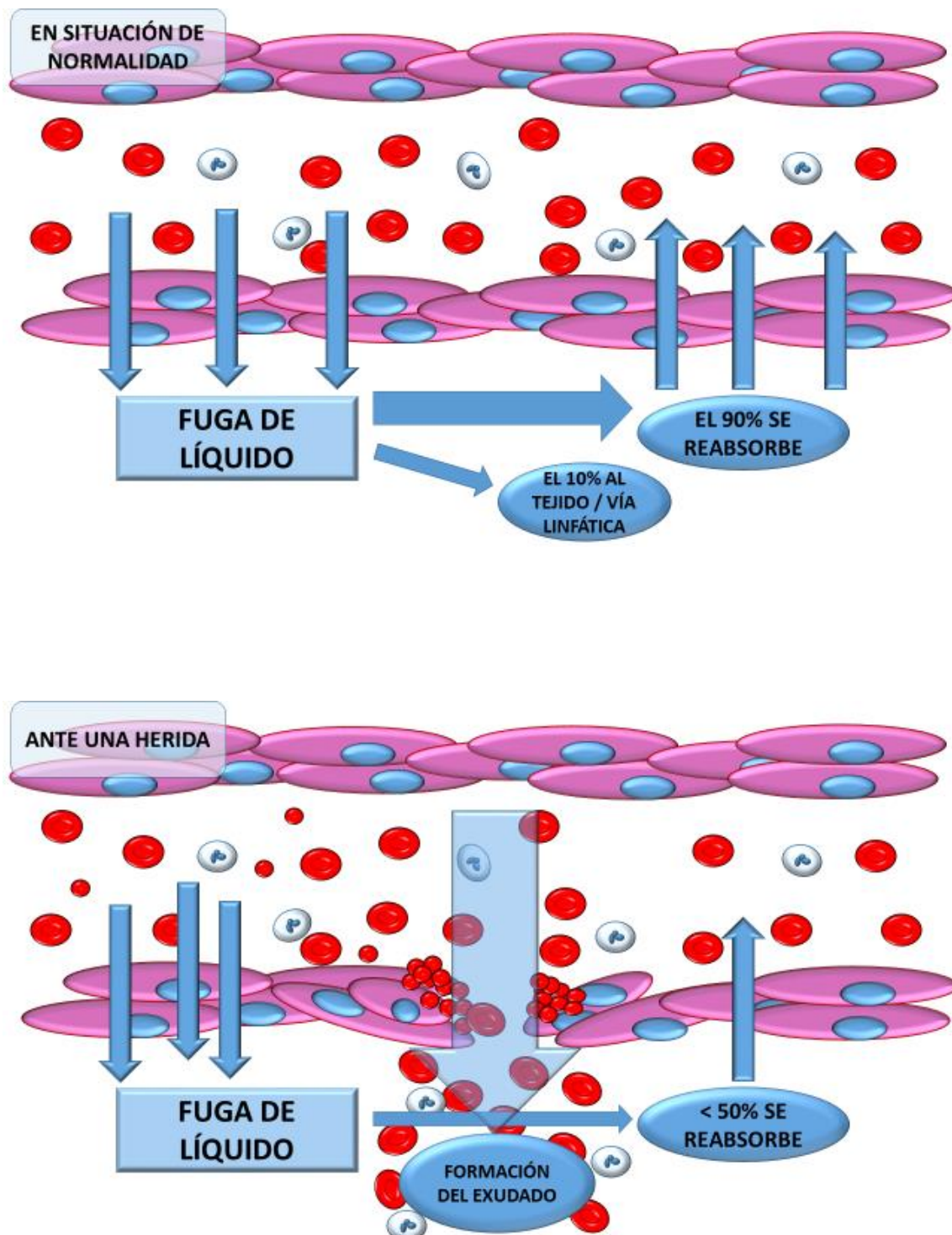


Figura 5: Bases fisiopatológicas de la producción de exudado.

Durante los procesos de cicatrización de una herida quirúrgica, la producción de exudado disminuye en relación a lo avanzado que se encuentre el proceso de curación. A pesar de que un ambiente húmedo resulta necesario para lograr una cicatrización óptima de la herida, las condiciones de humedad o deshidratación extrema afectan de forma negativa a la cicatrización. En las heridas que no consiguen completar las etapas del proceso de cicatrización normal en el tiempo teóricamente normal para ellas, también llamadas “heridas crónicas”, la producción de exudado puede persistir y ser excesiva debido a la existencia continua de procesos inflamatorios o infecciosos. En estos casos, el efecto del exudado sobre la cicatrización es negativo.

El volumen de exudado producido por una herida depende de la superficie de la misma. En consecuencia, cuanto mayor es la superficie, mayor será el volumen de exudado. En un estudio ([Amir et al. 2010](#)) se valoró el débito de exudado recogido en la cirugía de cabeza y cuello, excluyendo el vaciamiento cervical ganglionar, concluyendo que la mayor cantidad de exudado surgía en las 8 primeras horas tras la cirugía, disminuyendo posteriormente de forma significativa. Se ha indicado que el tiempo medio que se mantiene un drenaje es de 2-4 días en la mayoría de cirugías no complicadas de cabeza y cuello, tales como parotidectomías, tiroidectomías, submaxilectomías, resección de quistes y tumores cervicales ([Shaha et al. 1993](#)). En el caso concreto del VCG dado que es una intervención donde se deja un lecho quirúrgico mayor que las intervenciones antes descritas, la cantidad de exudado que se produce es considerablemente mayor.

4.4.-) Empleo del exudado como sustrato diagnóstico en la infección del lecho quirúrgico.

Algunos autores en modelos animales emplearon el exudado como base para analizar enzimas de citolisis como la Creatín Fosfoquinasa (CPK) procedente directamente de una herida inflingida a ratas, pudiendo comprobar que la elevación de la CPK en el exudado de la herida podía indicar qué ratas desarrollarían una necrosis muscular por presentar un daño profundo ([Sari et al 2008](#)).

En un estudio sobre pacientes con leucemia se recogió mediante un sistema de vacío sobre una erosión superficial del antebrazo, lavados a diferentes momentos donde se

registraba el sobrenadante de leucocitos. Comparados con el grupo control, se vio que los pacientes con leucemia iniciaban la fase aguda de la inflamación de forma más tardía y menos intensa que los sujetos control ([Perilie et al. 1964](#)). En úlceras crónicas por insuficiencia venosa, se realizó otro estudio comparando los niveles de citoquinas (IL-1 β , TNF α , metaloproteínas 2 y 9 de la matriz, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor básico de fibroblastos (bFGF), y factor de crecimiento de transformación tipo beta (TGF- β)) en plasma y en el exudado de la úlcera crónica, y a su vez relacionándolo con el tamaño de la úlcera y la curación ([Gohel et al. 2008](#)).

En el ámbito de la cirugía colorrectal, las mediciones del líquido de drenaje se han empleado para valorar citoquinas y predecir complicaciones infecciosas, de forma similar a la hipótesis que se proponen en este trabajo. Así, Yamamoto empleó el líquido de drenaje obtenido de los sistemas aspirativos convencionales en el postoperatorio precoz para medir los niveles de IL-1 β , IL-6 y TNF α , y correlacionarlos con la aparición de peritonitis posquirúrgica. En dicho trabajo se observó que la alteración al 3º día postoperatorio de dichos marcadores, se correlacionaba con la aparición de peritonitis (por dehiscencia y fuga de la anastomosis del colon) entre los días 5º a 8º, con una alta potencia estadística ([Yamamoto et al. 2011](#)). Herwig añade a la metodología anterior la medición de dichas citoquinas en sangre además de en líquido de drenaje, siendo sus resultados iguales de potentes a la hora de predecir la aparición de peritonitis tras una cirugía colorrectal ([Herwig et al. 2002](#)). También se ha incluido la IL-10 a la batería de citoquinas titulables en líquido de drenaje, concluyendo que el empleo del líquido de drenaje es una herramienta muy útil en el diagnóstico precoz de las fugas anastomóticas en la cirugía del colon ([Ugras et al. 2008](#)). Se ha estudiado la utilidad del exudado peritoneal en la predicción de mortalidad en ratas a las que se les inducía una peritonitis secundaria, mediante la determinación de niveles de IL-6, IL-10 y TNF α con una alta significación estadística ($p < 0,0001$) ([Hendrick et al. 2010](#)). Por su parte, Zhu estudió los niveles de IL-1 β , IL-6 y TNF α en exudado quirúrgico tras cirugía oncológica colorrectal en los días +1, +3 y +5, relacionándolo con la aparición de íleo postoperatorio prolongado, encontrando diferencias estadísticamente significativas en todas las citadas citoquinas al día +5, estando éstas más elevadas en aquellos que desarrollarían íleo postoperatorio prolongado ([Zhu et al. 2013](#)). No obstante, algunos trabajos discrepan de éstos resultados. Así, al comprobar en un estudio prospectivo de 22 pacientes a los que se les monitorizó los niveles de IL6 y TNF α en líquido de drenaje

que en el posoperatorio (hasta el día 14 tras la cirugía), se objetivó que los niveles de dichas citoquinas se mantenían estables, sin picos ni valles, y que solo el día previo a la reintervención por dehiscencia de un paciente se observó un pico de IL-6 con una $p=0,59$ (no significativa) (Bertram et al. 2003).

También se ha utilizado el estudio de las características del exudado quirúrgico en cirugías abdominales no oncológicas como es el caso de las cesáreas electivas en mujeres sanas, recogiendo muestras de exudado quirúrgico a las 1, 6, 24 y 48 horas, y relacionándolas con el dolor postoperatorio, encontrando significación estadística (Carvalho et al. 2008).

La medición de citoquinas en exudado ha sido también ampliamente utilizada como complemento diagnóstico en patología pleuropulmonar (Porcel et al. 2008). Así, algunos estudios emplearon la monitorización de Adenosin deaminasa (ADA), interferón-gamma, Proteína C Reactiva (PCR), Antígeno Carcinoembrionario, IL-6, TNF α y Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) para discriminar exudados pleurales de origen neoplásico, paraneumónico y tuberculoso, concluyendo que la combinación de los niveles de ADA y PCR en exudado permitirían discernir entre los tres tipos de efusión pleural (Daniil et al. 2007). En recién nacidos prematuros ha sido empleada la medición de IL-6 y TNF α en el lavado traqueobronquial para identificar de forma precoz aquellos casos de distrés respiratorio que evolucionarán a enfermedad pulmonar crónica (Jónsson et al. 1997). Por su parte, Chung estudió la respuesta proinflamatoria desencadenada ante la toracocentesis repetitiva en casos de derrame pleural por insuficiencia cardíaca congestiva midiendo en trasudado pleural IL-1beta, IL-8, TNF α y VEGF entre otros marcadores, llegando a la conclusión de que la realización de toracocentesis repetitivas origina una elevación de los citados biomarcadores, estimulando una respuesta inflamatoria que se asocia con una mala evolución del cuadro clínico (Chung et al. 2007).

En relación a la utilización del exudado quirúrgico de heridas en tejidos blandos, y su uso como predictor de complicaciones, se ha analizado el exudado quirúrgico de heridas de guerra encontrando niveles elevados de Procalcitonina y disminuidos de IL-13, una citoquina antiinflamatoria. Su estudio le llevó a elaborar un protocolo por el que heridas con niveles de Procalcitonina inferiores a 220pg/ml y niveles de IL-13

superiores a 12 pg/ml en exudado se asociaban con complicaciones en la cicatrización, permitiendo así elaborar una guía terapéutica sobre cuándo es más apropiado realizar la sutura de las heridas traumáticas (Fosberg et al. 2008). Asimismo, también se analizó el suero, exudado y biopsias del lecho de heridas de guerra encontrando que el volumen y longitud de la herida estaban en relación directa con la severidad de la respuesta inflamatoria local. De tal modo, las heridas que no cicatrizaban de forma normal presentaban un “nivel inflamatorio elevado”, que se reflejó en la detección de niveles elevados de IL-6, IL-8 en suero, niveles elevados de IL-6 y disminuidos de IL-2 en exudado, y niveles aumentados de IL-1 α , IL-1 β , y disminuidos de IL-4, IL-5 e IL-13 en las biopsias del lecho quirúrgico (Hawksworth et al. 2009).

Existe controversia acerca de si la medición de citoquinas en suero se relaciona linealmente con los valores hallados en el líquido de drenaje para todas las patologías, órganos y sistemas. Algunos autores indican que no hay buena correlación en relación a la cuantificación de biomarcadores inflamatorios entre los niveles séricos y en exudado, considerando que los niveles de citoquinas en exudado pleural no se correlacionan con los niveles plasmáticos, en un estudio en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (donde se monitorizaron IL-6, IL-10 y TNF α), se encontró picos elevados de citoquinas en el exudado pleural (fundamentalmente de IL-6) y no así en sangre (Shirakabe et al. 2008). Otro estudio encontró relación lineal de IL-6, IL-8 y IL-10 en sangre y en exudado ascítico en mujeres divididas en tres grupos: carcinoma de ovario, tumores benignos ováricos y mujeres sanas, apreciándose correlación de los valores de dichas citoquinas en sangre y suero, y también en función a la gravedad: mayores niveles en el carcinoma ovárico y menores en controles sanos (Nowak et al. 2010).

5.-) Microbiología de la infección del lecho quirúrgico en la cirugía del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello: flora habitual y flora nosocomial.

La cavidad oral no constituye un medio estéril libre de microorganismos colonizadores. Al igual que ocurre en otros puntos de nuestro organismo, como los tramos finales del tracto digestivo o genitourinario, en la boca se encuentran de forma

normal una serie de microorganismos que constituyen la llamada “*flora oral habitual*”. Dichos microorganismos establecen, en condiciones normales, una relación de equilibrio con los mecanismos defensivos sin provocar infección de ningún tipo. Sin embargo, en determinadas circunstancias, dicho equilibrio se rompe, permitiendo a estos microorganismos comportarse como agentes patógenos, a los que conocemos como “*patógenos oportunistas*”, dando lugar a la aparición de infecciones (Navarro Vila et al. 2008).

Encontramos numerosas familias de microorganismos que habitan en la cavidad oral: hongos, bacterias, virus y ciertos parásitos. Sin embargo, en el contexto de la ILQ, son las Bacterias las que clínicamente dan lugar a la aparición de éstas infecciones, y por ello van a ser sujeto de estudio en éste apartado.

Bacterias Grampositivas Aerobias:

Se trata de un género muy diverso, que coloniza el territorio maxilofacial y de la cabeza y el cuello de forma notoria. De entre todos, son dos las especies más significativas: *Staphylococcus* y *Streptococcus*.

Los *Staphylococcus* son microorganismos gram positivos de gran importancia por su elevada capacidad de supervivencia en condiciones ambientales desfavorables, el elevado número de resistencias a antibióticos, y su elevada patogenicidad. Se dividen entre aquellos productores de coagulasa (*S. aureus*) y los que no la producen (llamados *Staphylococcus* coagulasa negativos). *S. aureus* es un gram positivo que aparece agrupado en racimos. Es un agente causal frecuente de ILQ, así como de infecciones osteoarticulares, sinusitis e infecciones de partes blandas. Desde un punto de vista de las resistencias frente a antimicrobianos, la resistencia a la Penicilina G sódica se ha convertido en una característica casi estructural, siendo extremadamente frecuente en todo el mundo. En países como España, existe una creciente proporción de *S. aureus* resistentes a todos los fármacos de la familia de los “Beta-lactámicos”. Estas cepas, llamadas genéricamente “*MRSA, o Meticilín-Resistentes S. aureus*” precisan tratamientos de nueva incorporación, y por lo general, mucho más costosos. Estos microorganismos resistentes producen infecciones de adquisición y transmisión hospitalaria entre enfermos encamados. Por lo que con frecuencia, se precisan protocolos de aislamiento de éstos pacientes.

Los *Staphylococcus* coagulasa negativos están compuestos por numerosas especies, de entre las cuales, el *Staphylococcus epidermidis* es el más prevalente en la cavidad oral. En general son mucho menos patógenos que el *S. aureus*, pero son oportunistas capaces de causar infección en pacientes portadores de material protésico. Su patrón de resistencias frente a antimicrobianos es muy similar al *S. aureus*.

Los *Streptococcus* constituyen un género caracterizado por ser cocos gram positivos agrupados en parejas o en cadenas. Un elemento clasificatorio importante es la producción de hemólisis total o parcial de hematíes. El *Streptococcus pyogenes* (un beta hemolítico del grupo A), es un microorganismo habitual de la orofaringe, y principal productor de faringitis. Además origina con mucha frecuencia ILQ, especialmente en los bordes de la herida, dando lugar a un cuadro de eritema indurado de los bordes, con rasgos clínicos muy similares a la erisipela.

El *Streptococcus viridans*, así como los otros géneros afines (*Streptococcus sanguinis*, *S. salivarius* y *S. mitis*), son bacterias muy frecuentes en la cavidad oral, y tienen un especial interés en la microbiología de la infección odontogénica.

Por su parte el *Streptococcus pneumoniae*, también conocido como “neumococo” es otro germen habitual en cavidad oral y orofaríngea, y es productor de numerosos cuadros de otitis y sinusitis, e incluso cuadros más graves como meningitis. Es también productor de neumonías en pacientes sanos por aspiración de secreción orofaríngea, siendo por ello considerada una infección nosocomial.

Bacterias Gramnegativas Aerobias:

Se caracterizan por tener coloración roja en la tinción de Gram. Su pared está compuesta por un lipopolisacárido que es responsable de su patogenicidad. Los Gramnegativos se clasifican por su morfología (cocos y bacilos) y por sus características bioquímicas. Así los bacilos gramnegativos aerobios se dividen en “oxidasa positivos” y “oxidasa negativos”. Los “oxidasa positivos” se dividen a su vez en “fermentadores” (como el *Vibrio spp*) y en “no fermentadores” (como *Pseudomona spp*, *Campylobacter spp*, *Bordetella spp* y *Brucella spp*). Entre los “oxidasa negativos”

se encuentran las enterobacterias, responsables de un elevado número de infecciones nosocomiales.

Pseudomona aeruginosa es un microorganismo ubicuo que causa fundamentalmente infecciones nosocomiales y que tiene una gran importancia por ser resistente a muchos antibióticos de amplio espectro.

Bacterias Anaerobias:

Las bacterias anaerobias se caracterizan por requerir la existencia de una tensión baja de oxígeno para su crecimiento. Se dividen en “anaerobios estrictos” y “anaerobios facultativos”, si son capaces de tolerar una cierta proporción de oxígeno. Son éstos los que presentan mayor relevancia patógena. Los anaerobios forman parte de la flora oral normal del tracto aéreo-digestivo superior.

Los anaerobios de mayor importancia clínica en el área orofacial, por ser todos gérmenes habituales, son *Bacterioides fragilis*, *Prevotella spp*, *Porphyromona gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* y *Peptostreptococcus spp*.

Referente a la microbiología de las ILQ, diversos estudios revelan un predominio de flora mixta, con tendencia a encontrar especies aeróbicas.

En un estudio se analizaron un total de 165 intervenciones quirúrgicas mayores en casos de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. En 60 heridas que mostraron signos de infección se tomaron cultivos rutinarios donde en la mayoría de ellos se apreció una flora polimicrobiana. El agente causal más representativo fue la *Escherichia coli* (14 casos), *Staphylococcus coagulasa negativos* (9 casos), *Streptococcus* no hemolíticos (7 casos), y *Staphylococcus aureus* (6 casos). Del total, 48 cultivos (44%) fueron bacterias aeróbicas gram negativas, n=39 cultivos (35%) fueron cocos aeróbicos gram positivos, y n=18 (16%) flora anaeróbica ([Penel et al. 2001](#)).

Estudios en población anciana en carcinoma de cavidad oral en pacientes ancianos reflejan un predominio de aerobios gram negativos (63,5%), aerobios gram positivos (41,1%) y hongos (2,4%). En los cultivos se aislaron los siguientes patógenos: *Staphylococcus aureus* (20,7%), *Klebsiella pneumoniae* (18,4%), *Pseudomona*

aeruginosa (16,1%), *Staphylococcus aureus* meticilín resistente (15%), *Enterobacter cloacae* (10,3%) y *Acinetobacter baumannii* (9,2%) (Ma et al. 2012).

6.-) Papel de las citoquinas en los procesos de cicatrización normal e infección: definición, significación y valor pronóstico.

6.1.-) La cicatrización de las heridas

Se ha descrito que la cicatrización de las heridas se divide en tres fases solapadas entre sí: inflamación, proliferación y maduración (Broughton et al. 2006). Se trata de un proceso complejo donde interleuquinas, citoquinas y proteasas, así como sus proteínas reguladoras, realizan su función para dar lugar a la formación de un tejido semejante al previo al daño tisular. El conocimiento de este movimiento de biomarcadores nos permite entender la fisiología del proceso de cicatrización, y establecer un pronóstico de curación, así como tomar decisiones para optimizar el manejo de la misma (Hahm et al. 2011).

Fase Inflamatoria:

La duración aproximada de ésta fase oscila entre 3 y 5 días. La vasoconstricción inicial que se produce secundaria al traumatismo permite controlar de forma inicial el sangrado. Tanto el trauma tisular como el sangrado a través de la herida estimulan el Factor XII de la coagulación, que inicia la cascada de la coagulación, incluyendo al sistema del complemento, y al sistema del plasminógeno-quinina. Las plaquetas circulantes se agregan en los bordes de la herida formando un trombo primario. Éste trombo sirve de matriz para la migración celular, así como de reservorio de citoquinas y factores de crecimiento de origen plaquetario (TGF-beta, PDGF y VEGF entre otros). Una vez que la hemostasis está asegurada con estos mecanismos, se produce una reacción de vasodilatación mediada por histamina, prostaglandinas, quininas y leucotrienos.

El incremento de la permeabilidad vascular permite al plasma y a otros mediadores celulares alcanzar el espacio extravascular. Las manifestaciones clínicas

locales de este proceso son edema, enrojecimiento, aumento de la temperatura y aparición de dolor. La extravasación de neutrófilos se origina en los primeros minutos, comenzando a reconocer antígenos exógenos (fundamentalmente bacterias y tejido necrótico), iniciándose así la cascada inflamatoria. En esta fase, los neutrófilos son las células predominantes en el lecho quirúrgico. Salvo que la herida esté manifiestamente contaminada, la infiltración neutrofílica cesa tras los 3-5 primeros días. Sin embargo, las citoquinas proinflamatorias liberadas por los neutrófilos (TNF α , IL-1 y IL-6 entre otras) continúan estimulando la respuesta inflamatoria durante varios días más (figura 6).

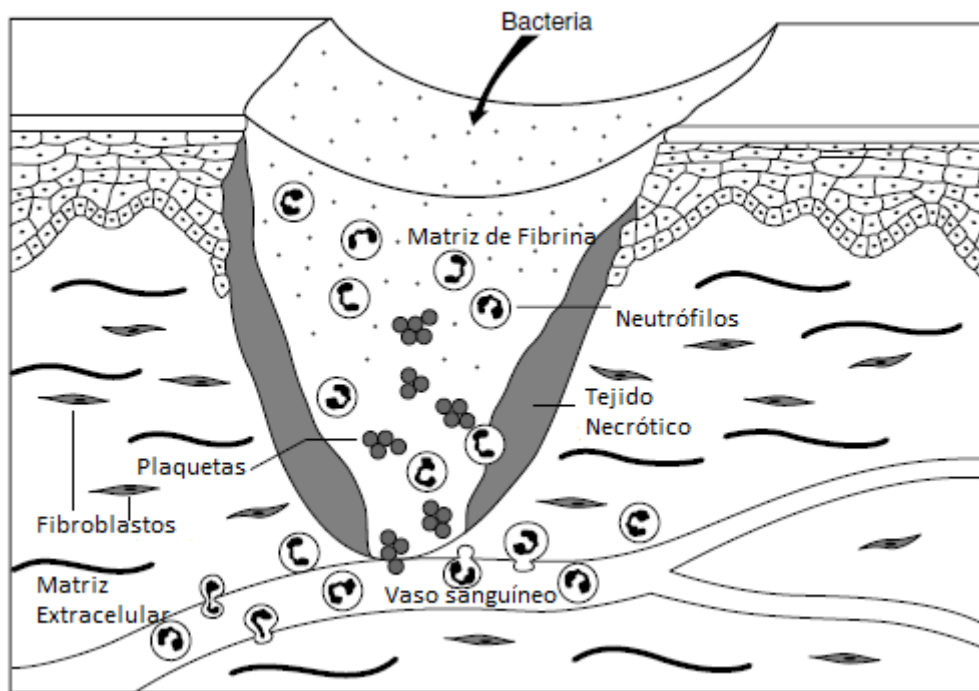


Figura 6: Fase Inflamatoria de la cicatrización. Adaptado de Grabbs&Smith. Plastic Surgery. Año 2007. 6ª Edición. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins.

Una vez los neutrófilos han cumplido su función, la población celular predominante son los monocitos, que se transformarán en macrófagos, cuya función es continuar con el desbridamiento enzimático de la herida que iniciaron los neutrófilos. En este momento, grandes cantidades de Metaloproteinasas de la Matriz (MMPs) tipo Colagenasas y Elastasas desintegran la matriz extracelular para permitir una posterior migración celular de fibroblastos. Además, los macrófagos activados en esta etapa secretan factores de crecimiento como el “*Transforming Growth Factor – Factor de crecimiento de Transformación*” (TGF α y β), “*Platelet Derived Growth Factor – Factor de crecimiento derivado de las Plaquetas*” (PDGF), “*Tumor Necrosis Factor-*

Factor de necrosis tumoral” (TNF α), “*Insulin-like Growth Factor* – Factor de crecimiento insulínico” (IGF), así como IL-1. Esta cascada de citoquinas liberada por los macrófagos permite que se comience a crear una nueva matriz extracelular, que va a permitir que tenga lugar el fenómeno de neoangiogénesis. En la figura 7 se muestran las poblaciones celulares predominantes en cada fase de la cicatrización.

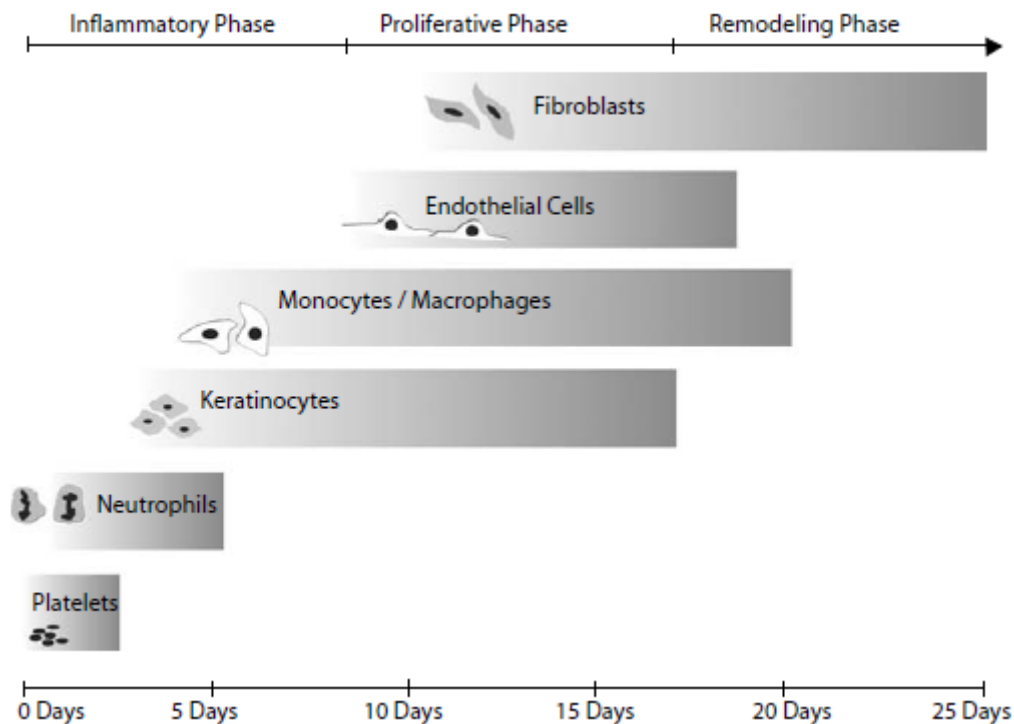


Figura 7: Las tres fases de la cicatrización de las heridas (inflamatoria, proliferativa y remodelación), el tiempo en el que ocurren, y la población celular predominante. Tomado de Grabbs&Smith. Plastic Surgery. Año 2007. 6º Edición. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins. Capítulo 2. Pag 17.

Fase Proliferativa:

Las citoquinas y factores de crecimiento secretados durante la fase inflamatoria desencadenan la aparición de la fase proliferativa, que suele iniciarse en torno al 3º día desde que se produjo la herida, y puede durar hasta incluso tres semanas después de la misma. Durante esta fase se produce el fenómeno de neoangiogénesis y culmina con la formación del tejido de granulación.

Una vez que los bordes de la herida han eliminado los restos de matriz extracelular dañada, y tras la formación de una nueva matriz extracelular, el siguiente paso consiste en establecer una microcirculación que aporte oxígeno y nutrientes

suficientes para la alta demanda metabólica que supone la regeneración tisular. La neoangiogénesis parte de los vasos seccionados de los bordes de la herida, que estimulados por la hipoxia local y varios factores de crecimiento como el “*Vascular Endothelial Growth Factor* – Factor de crecimiento Vascular Endotelial” (VEGF), el “*Fibroblast Growth Factor-2* – Factor de crecimiento de Fibroblastos-2” (FGF-2), y el TNF- β , dan lugar a la migración de células endoteliales que compondrán un plexo capilar denso. Clínicamente este tejido de granulación tiene un color rosado, y de forma característica, es muy friable y sangra con facilidad.

De forma simultánea, numerosos fibroblastos colonizan la matriz recién formada, creando una nueva capa de colágeno inmaduro (colágeno tipo III), que actúa de soporte para los nuevos capilares neoformados. El continuo depósito de colágeno produce un incremento de la fuerza contráctil de la herida, dando lugar a que la sutura empleada para el cierre de la herida pierda tensión y no sea imprescindible para mantener los bordes de la herida unidos. Con la transformación de los fibroblastos en miofibroblastos, aumenta la fuerza contráctil de los bordes de la herida (figura 8).

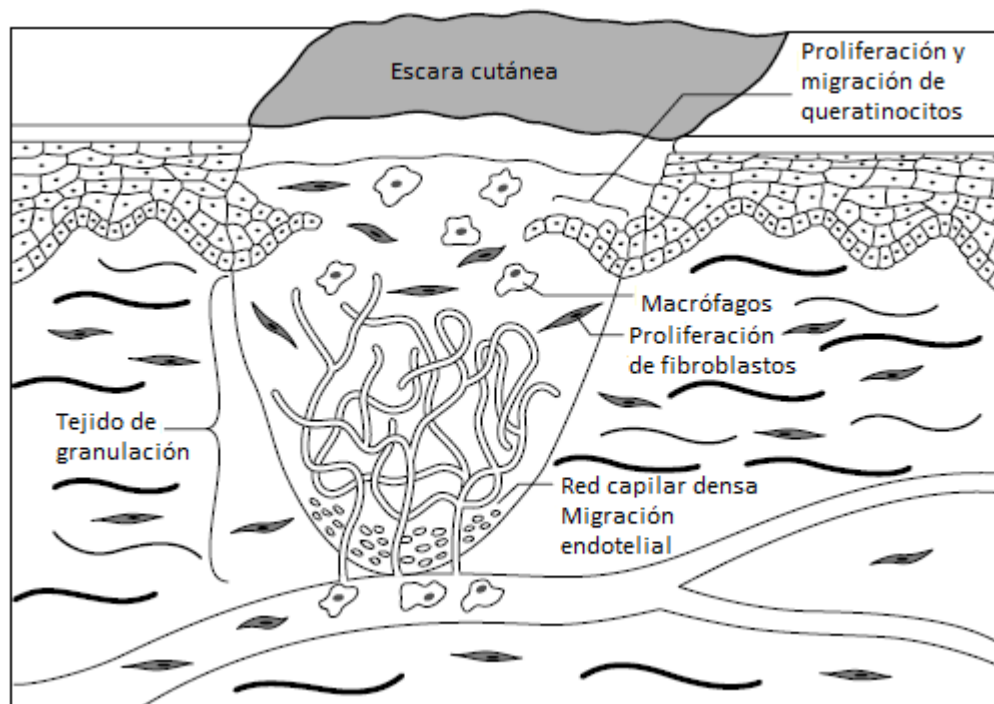


Figura 8: Fase Proliferativa de la cicatrización. Adaptado de Grabbs&Smith. Plastic Surgery. Año 2007. 6º Edición. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins.

En la superficie de la herida, bien sea piel o mucosa oral, el nuevo epitelio formado comienza a proliferar a partir de los bordes de la herida, intentando sellar la superficie denudada de la herida. La aposición de células epiteliales se realiza desde la membrana basal de la misma. Estos fenómenos son más rápidos en la mucosa oral que en la piel, debido al ambiente húmedo de la cavidad oral. Cuando los frentes de repoblación epitelial se ponen en contacto, se produce un fenómeno de inhibición, que intenta evitar la aparición de cicatrices hipertróficas.

Fase de Remodelación:

La fase proliferativa se solapa con un lento periodo de remodelación de la cicatriz inicial, que puede durar varios meses e incluso años. Se produce un equilibrio entre la degradación de la matriz inmadura y la formación de una nueva matriz más organizada. Metabólicamente es una fase menos activa, con menos demanda de nutrientes, por lo que la densa red de capilares inmaduros que aparecieron en la fase anterior desaparece para dar lugar a la aparición de vasos mejor conformados (fundamentalmente arteriolas y vénulas). Clínicamente este tejido de granulación se diferencia del que aparece en la fase proliferativa en que su friabilidad es menor y en que tiene menor tendencia al sangrado.

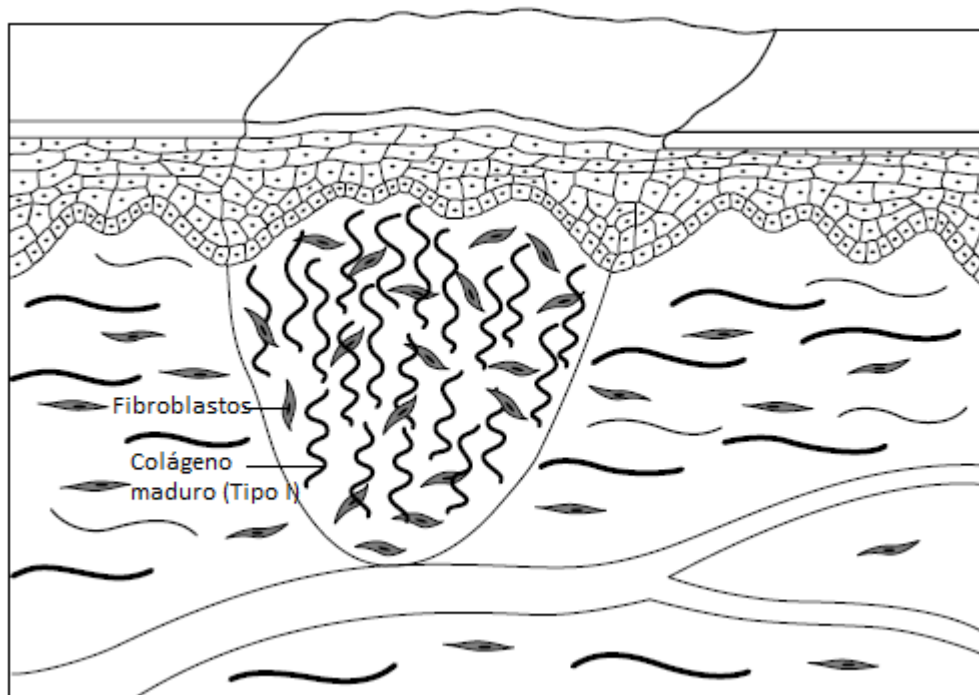


Figura 9: Fase de Remodelación de la cicatrización. Adaptado de Grabbs&Smith. Plastic Surgery. Año 2007. 6° Edición. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins.

Por la acción de los factores de crecimiento y las citoquinas anteriormente descritas, en la fase de remodelación, la población de fibroblastos comienza a decrecer. El colágeno tipo III se sustituye por colágeno maduro, tipo I, debido a la acción de las MMPs, dando lugar a un incremento en la fuerza contráctil de la herida. Una alteración en el equilibrio proteolítico de las MMPs con sus inhibidores tisulares (TIMPs), dará lugar a la aparición de una matriz extracelular hipertrófica o hipotrófica, con el resultado clínico de una cicatrización hipertrófica o en una dehiscencia de la herida (figura 9).

Por lo tanto, con independencia de la causa subyacente, las heridas con cicatrización retrasada comparten en general características bioquímicas semejantes, tales como (Chen et al. 2007):

- Aumento de los marcadores inflamatorios
- Elevación de las concentraciones de proteasas (incluyendo las MMPs)
- Disminución de la actividad de los factores de crecimiento
- Reducción del número de células en la herida por inhibición de la migración.

6.2.-) Citoquinas en los procesos de reparación y regeneración tisular

Se considera biomarcador la sustancia objetivamente mensurable y evaluable como indicador de un proceso biológico normal o patológico, así como la respuesta frente a una intervención terapéutica. Actualmente el uso de los biomarcadores en la práctica clínica se ha extendido de una manera exponencial. Así, un biomarcador de respuesta inflamatoria que se eleva precozmente en un proceso infeccioso es la Procalcitonina, cuya determinación de niveles plasmáticos sirve para el diagnóstico precoz de bacteriemia, así como de guía terapéutica en el paciente con sepsis ([Nobre et al. 2008](#)).

Se ha recogido que la falta de datos tanto bioquímicos como hitos fisiopatológicos objetivos que pudieran servir para el control de la cicatrización normal o anormal, impedía el desarrollo de tratamientos para mejorar la curación de las heridas ([Yager et al. 2007](#)).

Las citoquinas comprenden un amplio grupo de proteínas o glicoproteínas que poseen la capacidad de modular la actividad funcional de células individuales y de tejidos, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Son moléculas de bajo peso molecular, normalmente entre 15-30 KDa, constituidas por 120-180 aminoácidos. Aunque en general están producidas por leucocitos, determinadas citoquinas pueden también ser secretadas por otros muchos tipos celulares. Originariamente se estableció el término “Linfoquina” para denominar productos biológicos producidos por linfocitos en respuesta al antígeno. Posteriormente éste término se amplió a moléculas de características similares secretadas por otros tipos celulares, por lo que se utilizó el término más amplio de “Citoquina”. El término “Interleuquina” (IL) se aplicó a aquellas moléculas que servían como señales de comunicación entre distintos tipos de leucocitos, numerándose correlativamente (IL-1, IL-2, IL-3 y así sucesivamente) a medida que se descubrían. No obstante, algunas de ellas se detectaron inicialmente en ensayos funcionales *in vitro* y aún conservan su denominación original de acuerdo con la función biológica que permitió su identificación, como es el caso del TNF (factor de necrosis tumoral) y el TGF (factor transformador de tejidos).

La expresión de la mayoría de las citoquinas está estrictamente regulada. En general, no se detecta una producción constitutiva significativa de estas moléculas, siendo necesaria la activación celular para que se produzcan citoquinas en cantidades suficientes para ejercer sus efectos biológicos.

La mayoría de las citoquinas son secretadas al espacio extracelular, muchas de ellas en forma glicosilada que incrementa su estabilidad y solubilidad. No obstante, algunas citoquinas se pueden acumular en el interior de la célula, o bien, permanecer ancladas a la membrana o en la matriz extracelular. En general, son moléculas que poseen una vida media muy corta y actúan a muy bajas concentraciones, mediante la unión a receptores de alta afinidad presentes en la superficie de la propia célula productora o en otros muy variados tipos celulares.

Las citoquinas ejercen un efecto autocrino cuando se unen a receptores presentes en la propia célula productora. También pueden tener un efecto paracrino, actuando sobre diferentes tipos celulares que se encuentran en su vecindad. En algunos casos pueden liberarse a la circulación sanguínea o linfática, ejerciendo su efecto en otros órganos y tejidos, actuando así como las hormonas, de forma endocrina (Figura 10).

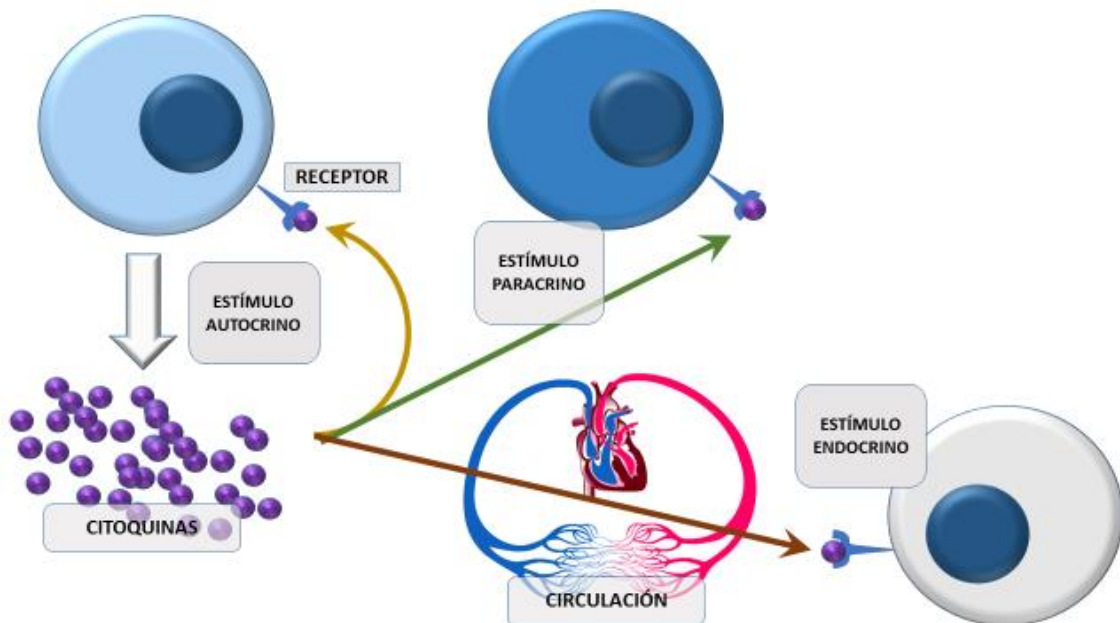


Figura 10: Mecanismos de actuación de las citoquinas. Tomado de Suarez A, Mozo L, Gutierrez-Martín C. Citocinas y Quimiocinas. En: Peña-Martinez J (coord). Inmunología. Ed. Phadia. Cordoba, 2003. (Suarez et al. 2003)

Propiedades de las citoquinas

- 1) **Pleiotropismo:** se refiere a que el efecto de una misma citoquina es distinto según la célula sobre la cual actúa. Así, la IL-4 estimula la diferenciación de linfocitos Th en Th2, a nivel de las células plasmáticas estimula la síntesis de inmunoglobulina E, e inhibe la activación de macrófagos mediada por IFN- γ .
- 2) **Redundancia:** varias citoquinas tienen la misma acción sobre un tipo de célula. Así, la IL-2, IL-4 e IL-5 estimulan la proliferación de los linfocitos B.
- 3) **Sinergia:** la acción conjunta de varias citoquinas produce un efecto mayor del que se obtiene si actúan por separado. Este es el caso del IFN- γ y el TNF, los cuales producen un aumento en la expresión de moléculas MHC de clase I.
- 4) **Antagonismo:** una citoquina inhibe la acción de otra. Así, el IFN- γ estimula la activación de macrófagos, en cambio la IL-10 inhibe esa activación.

Muchas de estas características biológicas de las citoquinas se pueden explicar por la estructura y amplia distribución celular de sus receptores. Las acciones de las citoquinas se engloban dentro de un sistema o red funcional, donde el efecto de una molécula está estrechamente regulado, positiva o negativamente, por otras moléculas del sistema. De este modo, la secreción de una citoquina puede estar inducida, potenciada o inhibida por otra citoquina que, a su vez, puede incrementar o inhibir la expresión de sus receptores.

Los efectos biológicos de las citoquinas son muy variados, ya que, no solamente desempeñan un papel esencial en las respuestas inmunes, sino que algunas de ellas están también implicadas en la embriogénesis y en el desarrollo de órganos (como ocurre en la angiogénesis), otras juegan un papel clave en procesos los neuroinmunes y neuroendocrinos. Muchas de estas interleuquinas son importantes reguladores, tanto positivos como negativos, de acontecimientos celulares como la mitosis, la diferenciación, la migración, la supervivencia, la lisis celular, e incluso la transformación maligna.

La actividad biológica de las citoquinas se puede medir con distintas modalidades de bioensayos, utilizando líneas celulares cuya función depende de la presencia del factor que se quiere estudiar. En la actualidad, se utilizan como técnica más habitual inmunoensayos en fase sólida como el ELISA para cuantificar la concentración de citoquinas en fluidos biológicos. También es posible cuantificar y caracterizar las células productoras identificando las citoquinas intracelulares mediante citometría de flujo. Otra posibilidad es la utilización de técnicas de RT-PCR cuantitativa que permiten detectar y medir los niveles de RNAm que codifican una determinada citoquina.

Aunque la mayoría de las citoquinas no poseen ninguna homología secuencial entre sí, algunas de ellas se han agrupado en familias en base a su estructura tridimensional. De acuerdo con la estructura secundaria de la molécula se han agrupado las citoquinas según posean una conformación en alfa-hélice (IFN-alfa, , IFN-gamma, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, G-CSF, M-CSF y GM-CSF), una estructura de láminas beta (IL-1-alfa, IL-1-beta, TNF α y TNF β) o una estructura compuesta alfa/beta (IL-8 e IFN-gamma). Por otra parte, el análisis de su disposición génica ha dado lugar a la definición de grupos de citoquinas que se encuentran asociadas genéticamente. Uno de estos grupos se ha descrito en el brazo largo del cromosoma 5 (5q31), donde se encuentran los genes que codifican para IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, subunidad p40 de la IL-12, IL-13 y GM-CSF, mientras que en el cromosoma 2 (2q12-14) se localizan los genes que codifican IL-1 y IL-1RA, que es el antagonista natural del receptor de la IL-1.

Dentro de las citoquinas proinflamatorias, en relación a los fenómenos implicados en la cicatrización, consideraremos de interés el grupo constituido por las Interleuquinas (ILs).

6.3.-) Interleuquinas

Las interleuquinas (también llamadas “interleucinas” o “interleukinas”, del griego λευκός, -leukós, blanco y κινή, -kiné, movimiento), son un conjunto de citoquinas (proteínas que actúan como mensajeros químicos a corta distancia) que

son sintetizadas principalmente por los leucocitos, aunque en algún caso también pueden intervenir células endoteliales o del estroma del timo o de la médula ósea. Su principal función es regular los eventos que atañen a las funciones de estas poblaciones de células del sistema inmunitario, como la activación, diferenciación o proliferación, la secreción de anticuerpos, la quimiotaxis, regulación de otras citoquinas y diferentes factores, entre otras.

Son proteínas solubles de bajo peso molecular que ejecutan múltiples funciones vinculadas al crecimiento celular, inmunidad, diferenciación tisular e inflamación. Además de las células del sistema inmunitario, estas citoquinas son producidas por diferentes tipos celulares durante la activación de la inmunidad innata y adquirida. Son el principal medio de comunicación intracelular ante una invasión microbiana. Las citoquinas sirven para iniciar la respuesta inflamatoria, y para definir la magnitud y naturaleza de la respuesta inmunitaria específica. Se conocen en la actualidad no menos de 33 interleuquinas, las cuales difieren entre sí tanto desde el punto de vista químico como del biológico. Mientras algunas de ellas (IL-4, IL-10, IL-11) presentan esencialmente efectos favorables, otras (IL-1, IL-6, IL-8), paralelamente a su función defensiva, pueden también tener efectos deletéreos para el organismo (figura 11).

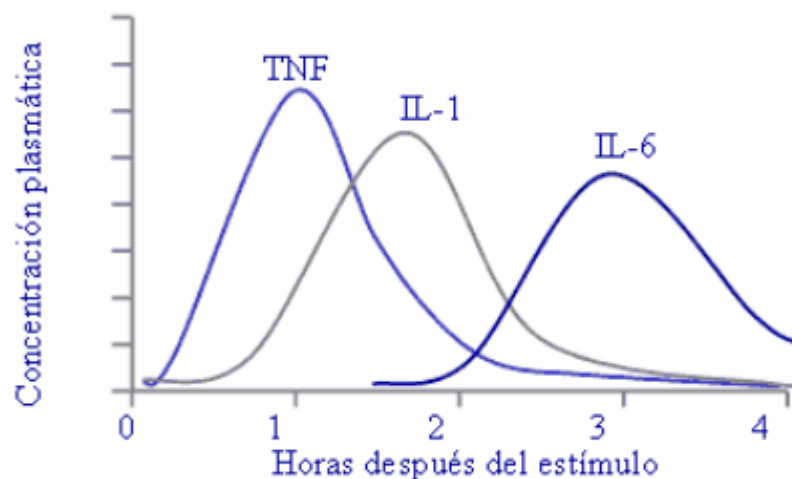


Figura 11: Cuantificación y evolución de las citoquinas más relacionadas en la fase aguda de la inflamación. Tomado de Suarez A, Mozo L, Gutierrez-Martín C. Citocinas y Quimiocinas. En: Peña-Martinez J (coord). Inmunología. Ed. Phadia. Cordoba, 2003. (Suarez et al. 2003)

Se detallan el origen y la función de las interleuquinas cuyo papel en la reparación y cicatrización es más importante. Se describe la evidencia encontrada en la revisión bibliográfica efectuada en relación con su determinación en el lecho quirúrgico como marcador predictivo de complicaciones postoperatorias.

- **IL-1:** Producida por monocitos, macrófagos, células endoteliales, células dendríticas y células NK entre otras. Existen dos formas, “IL-1 α ” e “IL-1 β ” que, aunque solamente tienen un 25 % de homología en su secuencia de aminoácidos, comparten el mismo receptor y ejercen efectos biológicos similares. Existe otra molécula análoga a la IL-1 β que se une al mismo receptor, pero a diferencia de las dos primeras, no desarrolla ninguna actividad biológica, por estas características se le denomina antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1Ra).

Parte de sus efectos proinflamatorios se debe a que induce la liberación de histamina en los mastocitos, generando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular en el lugar de la inflamación. Es el principal pirógeno endógeno, induciendo fiebre a través de la producción de prostaglandinas. También promueve la síntesis de proteínas de fase aguda por los hepatocitos y actúa sobre el SNC induciendo sueño y anorexia, típicamente asociados con los procesos infecciosos. También está implicada en la activación y reconocimiento por parte de linfocitos T y macrófagos del lugar donde se desarrolla la respuesta inmunitaria. Actúa junto con el TNF en la inmunidad innata y la inflamación (figura 12).



Figura 12: Acciones biológicas de la IL-1 sobre diferentes órganos del cuerpo humano. Tomado de Suarez A, Mozo L, Gutierrez-Martín C. Citocinas y Quimiocinas. En: Peña-Martínez J (coord). Inmunología. Ed. Phadia. Córdoba, 2003. (Suarez et al. 2003)

Su uso como marcador de infección ha sido bien documentado. En un estudio del líquido de drenaje como predictor de la aparición de seroma tras herniorrafias con malla (Klink et al. 2010), se comprobó que el 29% de los pacientes estudiados desarrolló un seroma postquirúrgico. Dichos pacientes, al analizar el líquido de drenaje el día de la retirada del mismo presentaban niveles de IL-1-RA significativamente menores que los pacientes que no desarrollaban seroma. Asociado con la elevación de IL-6, otro estudio (Salgado et al. 2009) demostró que la elevación de IL-1 β antes del 3º día postoperatorio en el líquido de drenaje peritoneal tras cirugía bariátrica, era capaz de predecir una mala evolución postoperatoria. Tanto la clínica como los datos encontrados en la analítica sanguínea no fueron capaces de diagnosticar dicha mala evolución de forma tan precoz. Del mismo modo, se estudió la asociación de fiebre en el postoperatorio precoz (los tres primeros días) tras una artroplastía total de rodilla (Andres et al. 2003), y la elevación de IL-1 β y de IL-6 en el líquido de drenaje obtenido en las primeras 48 horas, apreciando que una elevación de ambas citoquinas en el líquido de drenaje se asociaba con el desarrollo de fiebre postoperatoria.

- **IL-2:** Es secretada por linfocitos T CD4+ y CD8+ activados en respuesta a un estímulo antigénico. Inicialmente se describió como factor de crecimiento de células T, ya que es el principal agente que controla su proliferación. Ejerce otros muchos efectos sobre el sistema inmune, teniendo un papel esencial en el desarrollo de las respuestas inflamatorias crónicas, tanto humorales como celulares. Es un factor estimulador del crecimiento de linfocitos T, B y NK. Promueve la actividad citotóxica mediada por linfocitos T y células NK, así como el desarrollo de células LAK (células asesinas activadas por citocinas). Tras unirse a su receptor en linfocitos T, activa la secreción de IFN- α , linfoxina, IL-4, IL-3, IL-5 y GM-CSF. Sobre los linfocitos B estimula su crecimiento y diferenciación e incrementa la expresión de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) de clase II. El primer pico en la expresión de IL-2 durante la cicatrización de la piel se inicia en torno a los 30 minutos tras la herida, que asciende hasta formar un nuevo pico hacia la 3ª hora tras el daño tisular, para volver a presentar otro pico en torno a las 48 horas tras el traumatismo, según un trabajo en ratas (Wang et al. 2003).

Decker realizó mediciones en líquido de drenaje postoperatorio y en sangre periférica de interleuquinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-13), TNF α y elementos celulares de la serie blanca, en pacientes intervenidos de cirugía abdominal. En su estudio se muestra que en los días +1 y +2 del postoperatorio se apreció un incremento en la expresión de ILs y TNF α en el líquido de drenaje peritoneal en comparación con la sangre, y además con valores crecientes a lo largo de los días ($p < 0.05$). Concluye que dicha determinación en líquido de drenaje ofrece la posibilidad de conocer exactamente los procesos que acontecen tras el trauma quirúrgico, pudiendo emplearse para el diagnóstico de complicaciones (Decker et al. 2005). La determinación de IL-2 en sangre ha sido utilizada para diferenciar el síndrome de respuesta inflamatoria severa de la sepsis en pacientes críticos, aunque se vio menos sensible y específica que la procalcitonina (Balci et al. 2003). Sin embargo, no se ha mostrado eficaz determinando preoperativamente aquellos pacientes con apendicitis complicada frente a no complicada (Yoon et al. 2002).

La elevación en sangre del receptor soluble de IL-2 ha sido utilizada como predictor de remisión en brotes de artritis reactiva (Kuuliala et al. 2005). Sin embargo, su medición no ha mostrado efectividad en el diagnóstico de complicaciones asociadas al trasplante renal (Fisher et al. 2001).

En población pediátrica ha sido empleado el receptor soluble de IL-2 en suero, junto con IL-6 y PCR, para el diagnóstico precoz de infección severa en el momento de admisión y a las 12 horas de estancia de neonatos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (Tomsic Matic et al. 2000). No obstante IL-2 fue la única citoquina estudiada que no se asoció estadísticamente con la aparición de enterocolitis necrotizante o perforación intestinal espontánea en recién nacidos pretérmino (Bhatia et al. 2014).

- **IL-3:** Es producida mayoritariamente por los linfocitos T activados y también por mastocitos. Induce la proliferación y diferenciación de progenitores hematopoyéticos tempranos de todas las series sanguíneas, por lo que también es conocida como multi-CSF. Induce fundamentalmente la hematopoyesis en situaciones de stress que requieren una respuesta rápida, siendo menos claro su papel en la hematopoyesis.

- **IL-4:** Es producida por linfocitos Th2, mastocitos, basófilos, células del estroma de la médula ósea y, posiblemente, por determinadas subpoblaciones de células NK. Es una citocina muy pleiotrópica, ya que ejerce numerosos efectos en diferentes tipos celulares. Promueve la diferenciación de linfocitos T vírgenes hacia células de tipo Th2, inhibiendo la generación de células Th1. Posee efectos inmunosupresores, ya que inhibe la producción de determinados mediadores inflamatorios de los macrófagos e induce la producción de IL-1Ra, que bloquea la acción de la IL-1. Por otra parte, promueve el desarrollo de las respuestas inmunes humorales a través de la inducción del crecimiento y diferenciación de linfocitos B, produciendo el cambio isotípico hacia IgG4 e IgE e incrementando la expresión de moléculas CD23 en linfocitos B, basófilos y eosinófilos. Por todo ello, los efectos de esta citocina se han relacionado con el desarrollo de los procesos alérgicos y con el incremento de IgE en las infecciones parasitarias

- **IL-5:** Es secretada en forma glicosilada por LT CD4+ activados del tipo Th2. Es esencial en la proliferación y diferenciación de las células precursoras de los eosinófilos, así como en el mantenimiento de la actividad de los eosinófilos maduros siendo la responsable de la eosinofilia en infecciones parasitarias. Sobre los linfocitos B actúa incrementando su proliferación y estimulando la producción de IgA.

- **IL-6:** segregada por monocitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, linfocitos T y células del estroma de la médula ósea. Junto con la IL-1 es la principal inductora de la síntesis de proteínas de fase aguda, sobre todo de fibrinógeno. Además de su efecto en la inflamación, se ha observado que promueve la diferenciación de linfocitos T y B hacia células plasmáticas, induciendo la producción de inmunoglobulinas. También puede aumentar la producción de IL-2 y el desarrollo de los precursores hematopoyéticos dependientes de la IL-3 (figura 13).

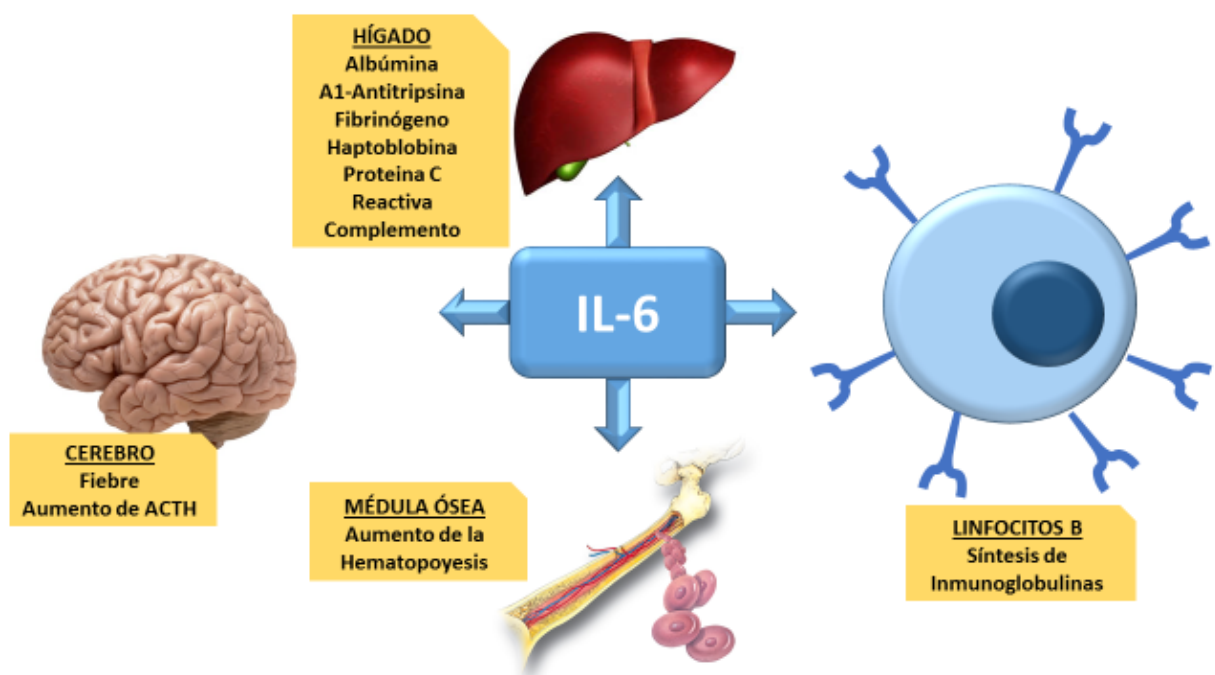


Figura 13: Principales acciones biológicas de la IL-6 sobre diferentes órganos y células. Tomado de Suarez A, Mozo L, Gutierrez-Martín C. Citocinas y Quimiocinas. En: Peña-Martínez J (coord). Inmunología. Ed. Phadia. Córdoba, 2003. (Suarez et al. 2003)

La interleukina 6 (IL-6) es uno de los marcadores de fase aguda que más precozmente se eleva ante un daño tisular. Sin embargo, una elevación excesiva y prolongada se ha visto asociada con la aparición de infección. Los niveles normales en sangre en ausencia de trauma, infección o cirugía son de 1 pg/ml (Schmidt et al. 2007). De forma normal, los niveles de IL-6 en sangre se elevan rápidamente en las 12 primeras horas después del daño tisular (traumatismo y cirugía), presentan una fase meseta hasta las 24 horas, y posteriormente disminuye sus niveles. Se considera que

niveles persistentemente elevados en sangre de IL-6 por encima de las 24 horas hasta las 72 horas posteriores al daño tisular son indicativos de infección (Douraiswami et al. 2012). Se ha determinado que la presencia de niveles elevados de IL-6 en exudado posquirúrgico más allá de las primeras 24 horas es indicativo de un trauma tisular severo (Yilmaz et al. 2011). Medido en exudado quirúrgico, los niveles más altos de IL-6 habitualmente se encuentran en el día +1 del postoperatorio, mostrando un descenso progresivo a lo largo de los días (Loo et al. 2007, Daebritz et al. 2004).

La expresión de IL-6 en la herida está habitualmente elevada por la inflamación aguda, y refleja la magnitud de la inflamación (Berendes et al. 2003). Se ha estudiado la utilidad de la IL-6 como predictor de complicaciones infecciosas (sépticas y no sépticas) si se eleva precozmente tras un trauma físico (Billeter et al. 2009).

La IL-6 en sangre en el día +1 del postoperatorio ha sido empleada como predictor de mortalidad a 6 y 12 meses en ancianos sometidos a cirugía por una fractura de cadera, con una sensibilidad y especificidad del 76% y 86% respectivamente (Sun et al. 2011).

La determinación de IL-6 en el exudado de una herida también ha sido utilizada como indicador de éxito terapéutico. De tal forma, se valoró los niveles en exudado de IL-6 y MMP-9 de heridas crónicas en pacientes con pie diabético sobreinfectadas por *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente (MRSA) tratadas con daptomicina. Los niveles basales de dichas citoquinas son mayores en los exudados de heridas crónicas. Se apreció que en aquellas donde el tratamiento resultó efectivo, evidenciado por una disminución en el tamaño de la herida, se producía un descenso de IL-6 y MMP-9 a partir del 3º día de tratamiento (Ambrosch et al. 2013).

Asociado a la edad gestacional, los niveles elevados de IL-6 en citología cérvico-vaginal permitían predecir una infección intraamniótica con un área bajo la curva (AUC, “area under the curve”) de 0.807 en mujeres con amenaza de ruptura prematura de membranas (Ryu et al. 2013). No obstante, se ha empleado la determinación de IL-6 en suero para predecir evolución y mortalidad de pacientes con shock hemorrágico de origen traumático, sin encontrar evidencias significativas (Akkose et al. 2007).

- **IL-7:** glucoproteína secretada por las células del estroma del timo, del bazo y de la médula ósea, que funciona como un factor de crecimiento para los precursores de células T y B.

- **IL-8:** Producida por monocitos, macrófagos, queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales, su función es atraer a neutrófilos y linfocitos vírgenes, así como movilizar, activar y provocar la desgranulación de neutrófilos. También estimula la angiogénesis. El rol biológico de la IL-8 es reclutar células inflamatorias al lecho de la herida, para iniciar la cicatrización. La producción de IL-8 está estimulada por diversos factores, entre los que se encuentran la IL-1, hipoxia, isquemia y reperfusión ([Nikolic-Heitzler et al. 2007](#)). Se ha descrito que IL-8 estimula la producción de TNF α , molécula de adhesión intercelular soluble (sICAM-1). El mecanismo de acción intracelular se basa en su unión a la proteína G. Actúa estimulando los fenómenos de quimiotaxis, adhesión, diapédesis y liberación de enzimas lisosomales ([Hoch et al. 1996](#)).

La IL-8 en suero al día +1 ha sido empleada, conjunta con el Glasgow Coma Score (GCS), en la predicción de mala evolución en paciente pediátrico con trauma cerebral, con una sensibilidad y especificidad del 75-100% y 96% ([Lo et al. 2010](#)).

También se ha utilizado para estratificar pacientes con lesión medular aguda, midiendo en sangre y en líquido cefalorraquídeo, y relacionando su valor con la evolución de los pacientes. Se ha visto útil como herramienta para comprobar la efectividad de las intervenciones terapéuticas sobre éstos pacientes ([Kwon et al. 2010](#)).

- **IL-9:** una linfoquina polipeptídica glucosilada secretada por células T activadas por IL-2, y tiene efectos in vitro promotores de crecimiento sobre los mastocitos. También puede estimular la producción de inmunoglobulinas por las células B, y a las células T junto con IL-2 o IL-4. Puede estimular en potencia a progenitores eritroides hematopoyéticos.

- **IL-10:** Es producida por linfocitos del tipo Th2, así como también por monocitos/macrófagos, linfocitos B, queratinocitos y otros varios tipos celulares. Es la citocina inmunosupresora por excelencia, inhibiendo la síntesis de muchas otras citocinas, entre las que podemos citar IFN-gamma, TNF α , IL-2, IL-12, y la expresión de MHC-II y moléculas de adhesión en monocitos. También tiene efectos

antiproliferativos sobre muchos tipos celulares. La IL-10 ejerce además múltiples actividades inmunomoduladoras. Se ha observado que es un cofactor para el crecimiento de líneas y colonias de células mastocíticas *in vitro*. Regula las funciones mediadas por linfocitos B induciendo la síntesis de IgG, y por linfocitos T, influyendo en el desarrollo de timocitos y células T. También ejerce efectos reguladores sobre la angiogénesis. El virus de Epstein Barr secreta una proteína que posee una gran homología estructural con la IL-10 humana (vIL-10), y que tras unirse con baja afinidad al propio receptor de la IL-10, ejecuta actividades biológicas similares. Relacionadas estructural y funcionalmente con la IL-10 se han descrito recientemente nuevas moléculas tales como la IL-19, IL-20 e IL-22, cuyas funciones son todavía poco conocidas.

La IL-10 está producida tanto por células del sistema inmune, tales como linfocitos T activados, monocitos y mastocitos, así como células no inmunes, como queratinocitos y otras estirpes epiteliales. Posee actividad antiinflamatoria (Mosser et al. 2008). Se conoce que los niveles plasmáticos de IL-10 se elevan precozmente después de una cirugía mayor (Kato et al. 1998). Por su parte, se ha comprobado que niveles reducidos de IL-10 y elevados de IL-6 e IL-8 se han asociado con un incremento del depósito de colágeno en la mucosa sinusal del conejo durante la cicatrización (Sun et al. 2010), y que la sobreexpresión de IL-10 en heridas sobre piel de ratón se asocia a una menor respuesta inflamatoria local, y en consecuencia a un retardo en la cicatrización (Perenteau et al. 2008). En humanos, la acción antiinflamatoria que provoca el aumento de IL-10 tras un daño tisular se ha relacionado con una mayor incidencia de mortalidad y de sepsis (Csontos et al. 2010). Estos hallazgos sugieren que la IL-10 juega un papel fundamental en la cicatrización de las heridas.

- **IL-11:** Es producida por fibroblastos del estroma de la médula ósea y otros tipos celulares. Estimula la megacariocitopoyesis y sinergiza con otras citocinas para estimular el crecimiento de otros precursores hemáticos. Comparte algunas funciones con la IL-6, como la inducción de proteínas de fase aguda en el hígado. También se ha descrito su capacidad como estimuladora de la secreción de inmunoglobulinas por células B en respuestas T-independientes.

- **IL-12:** Es producida mayoritariamente por monocitos/macrófagos, aunque su síntesis puede ser también inducida en células dendríticas y linfocitos B. Inicialmente se describió como el factor estimulador de las células asesinas naturales (NK), pero la actual importancia de esta citocina deriva de su capacidad de dirigir la diferenciación de los linfocitos Th hacia células efectoras tipo Th1 de la hipersensibilidad retardada. La forma madura de esta molécula (p75) está compuesta de dos subunidades, p35 y p40. La síntesis de ambas subunidades está regulada diferencialmente, siendo ambas necesarias para la actividad funcional del heterodímero. Esta citocina incrementa la actividad citotóxica de las células NK e induce células LAK (linfocitos asesinos activados por linfocinas). Incrementa la producción de IFN- γ por linfocitos T y células NK y activa linfocitos T citotóxicos. Recientemente se ha descrito un factor proteico denominado p19, sin actividad biológica por sí mismo, que se combina con la subunidad p40 de la IL-12 para dar lugar a una nueva citocina biológicamente activa denominada IL-23. Esta citocina es producida por células dendríticas activadas, se une al receptor de la IL-12 y comparte algunas de las funciones biológicas con ella.

- **IL-13:** Es producida por linfocitos T activados del tipo Th2, compartiendo muchas de sus funciones con la IL-4 con la que se encuentra genéticamente relacionada. Es una citocina con actividad inmunosupresora ya que inhibe, junto con la IL-4 y la IL-10, la producción de citocinas inflamatorias por los monocitos (IL-1 β , TNF α , IL-8, IL-6). Por otra parte, esta citocina incrementa la proliferación y diferenciación de monocitos y células B, incrementa la expresión de CD23 y promueve el cambio de clase de inmunoglobulinas hacia la producción de IgE.

- **IL-16:** Está producida por los linfocitos T CD8+ donde se acumula y se secreta en respuesta a la estimulación con serotonina o histamina. Originariamente se identificó como factor quimiotáctico de linfocitos, recibiendo el nombre de linfotactina, debido a su efecto atrayente sobre los linfocitos T CD4+.

- **IL-18:** Esta citocina está estrechamente relacionada en sus funciones biológicas con la IL-12, ya que posee la misma capacidad de inducción de IFN-gamma en linfocitos T y

células NK. Sin embargo, es producida por diferentes tipos celulares que la IL-12, siendo las células adrenales y de Kupffer las principales fuentes de producción de la IL-18.

6.4) Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF α)

El factor de necrosis tumoral-alfa TNF α es una molécula con diversas acciones biológicas que desempeña sus acciones de forma paralela y sinérgica con el resto de interleuquinas. Presenta una homología casi constante en todas las especies de mamíferos, y biológicamente se considera una ventaja adaptativa en situaciones de supervivencia (McCall et al. 1990). Recibe también el nombre de “Caquexina” debido a la acción fundamental que ejerce, que consiste en iniciar la movilización de sustratos energéticos del paciente para satisfacer las demandas que se producen a consecuencia de procesos inflamatorios y de cicatrización tisular, estimulando el sistema inmune a través de la producción de otras citoquinas, estimula la neoangiogénesis y la proliferación celular (Tracey et al. 1989). No obstante, si los efectos de TNF α se prolongan en el tiempo tendrán efectos perjudiciales, como es el caso de la sepsis y el shock. En pacientes con infecciones crónicas y en pacientes oncológicos da lugar a procesos catabólicos que implican un aumento en morbilidad y mortalidad (Lin et al. 2000).

6.5) Metaloproteinasas de la Matriz (MMPs)

Se trata de un grupo de enzimas presentes en los fenómenos de reparación de tejidos que tienen la particularidad de tener como sustrato sobre el que actuar a los componentes de la matriz extracelular (MEC), necesitando para su acción la presencia de un ión de zinc en su núcleo central (Page-McCaw et al. 2007, Parks et al. 1999). Una MMP “típica” consiste en un propéptido de unos 80 aminoácidos, un dominio catalítico de unos 170 aminoácidos (el dominio activo de la metaloproteinasa), un péptido de unión (llamado “región bisagra”), y un dominio de hemopexina de unos 200 aminoácidos. Hasta el momento se han descrito 23 tipos de MMPs en humanos. No obstante, las MMP-4, -5, -6 y -22 no aparecen en las listas publicadas, dado que se ha comprobado que son idénticas a otras MMPs (Nagase et al. 2006) (Figura 14). En la cicatrización normal de las heridas son producidas por las células inflamatorias activadas (neutrófilos y macrófagos), así como por células del tejido a reparar (fibroblastos, células endoteliales y epidérmicas). Las MMPs presentan una gran

actividad en los dos primeros días de la cicatrización normal, disminuyendo a niveles muy bajos al cabo de una semana (Nwomeh et al. 1998).

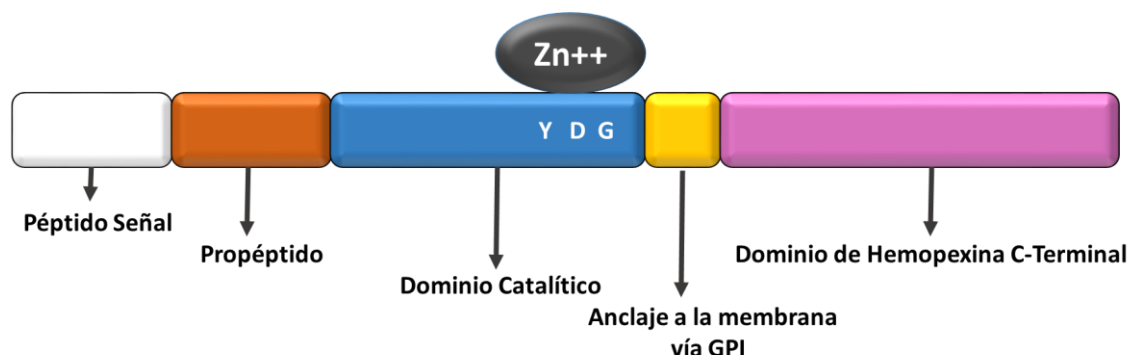


Figura 14: Ultraestructura de las MMPs Humanas.

En la figura 14 se expone una representación esquemática de la estructura de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs). Las secuencias mínimas comunes a las MMP son: el péptido señal, el propéptido, un dominio catalítico de unión a zinc y el dominio hemopexina C-terminal. Y, D, y G representan los aminoácidos tirosina, ácido aspártico y glicina que se encuentran presentes en el dominio catalítico de todas las collagenasas. Sobre este esquema, las “familias” de MMPs se clasifican en 4 grupos diferentes en base a la organización de sus dominios. Las Matrilisinas contienen el dominio mínimo de organización requerido para la secreción, la latencia y para la actividad catalítica. Las Gelatinasas contienen los módulos de fibronectina tipo II que mejoran la eficiencia de la degradación del colágeno y de la gelatina. Las MMPs convertasa-activables contienen una secuencia básica en el propéptido que es diana para las proteasas tipo furinas (sitio de rotura de la convertasa). Las enzimas que pertenecen a este grupo pueden ser secretadas o ancladas a la membrana vía GPI (glucosilfosfatidilinositol). En la tabla 3 se listan las diferentes MMPs descritas hasta el momento actual.

Su síntesis parte de una proteína inactiva, llamada “pro-MMP”, que es activada por otras proteasas. En su regulación intervienen otras enzimas conocidas como “inhibidores tisulares de las metaloproteinasas”, ó con las siglas “TIMP”. Dichas TIMPs actúan inhibiendo las MMPs activadas y bloqueando la activación de las pro-MMPs. Por lo tanto, el predominio de MMPs sobre TIMPs causará un retardo en la

cicatrización, mientras que un predominio de TIMPs sobre MMPs originará la formación de cicatrices hipertroficas y queloides ([Ulrich et al. 2010](#)).

En la cicatrización normal de las heridas cumplen numerosas funciones entre las que destacan las siguientes ([Gibson et al. 2009](#)):

1.-) **Eliminación de la Matriz Extracelular dañada:** Cuando se produce la herida, el borde de la piel produce una gran cantidad de componentes de la Matriz Extracelular (MEC), tales como colágeno, fibronectina y proteoglucanos. Es necesario que las MMPs limpien los restos de MEC para iniciar el proceso de cicatrización.

2.-) **Contribuyen al desprendimiento de los “*biofilms*”:** Los *biofilms* son películas producidas por las bacterias que colonizan los bordes de la herida. Están constituidos por una matriz gelatinosa que protege al microorganismo de la acción del sistema inmune. Las MMPs proteolizan las uniones del *biofilm* con el lecho de la herida.

3.-) **Participan en los fenómenos de angiogénesis:** Las MMPs degradan la membrana basal que rodea a los capilares, permitiendo la migración celular endotelial ([Stetler-Stevenson et al. 1999](#)).

4.-) **Contribuye a la migración celular:** Especialmente la MMP-1, que digiere parcialmente el colágeno tipo I y debilita la fijación de las membranas de las células epiteliales, fibroblastos y células endoteliales a la MEC, permitiendo que las células se muevan por la matriz de colágeno ([Pilcher et al. 1997](#)).

5.-) **Contracción de la herida:** Las MMPs producidas por los miofibroblastos son necesarias para la contracción de la MEC en la cicatriz recién sintetizada ([Daniels et al. 2003](#)).

6.-) **Remodelación de la cicatriz:** Las MMPs están presentes durante un largo periodo de tiempo en el lecho de la herida, y actúan eliminando lentamente los componentes de la MEC desorganizados, sustituyendolos gradualmente por MEC más normalizada y mejor organizada ([Ulrich et al. 2010](#)).

En la cicatrización patológica se observa que la acción de las MMPs es más intensa o más prolongada en el tiempo, prolongando la fase inflamatoria del proceso de cicatrización (Gibson et al. 2009), lo que da lugar a la proteólisis tanto de los componentes de la MEC como de otros factores de crecimiento (EGF, FGF, VEGF fundamentalmente), produciendo un retardo en la cicatrización (figura 15). De esta forma, un desbalance entre las MMPs y los TIMPs pueden dar lugar a la aparición de un síndrome de respuesta inflamatoria severa y a la formación de una herida crónica (Baker et al. 2000).

Se ha podido comprobar que la cantidad de MMP-9 en el lecho de la herida es inversamente proporcional a la velocidad de cicatrización (Ladwig et al. 2002, Rayment et al. 2008, Liu et al. 2009). Del mismo modo, se analizaron MMPs en suero y exudado de pacientes con heridas de guerra, encontrando que aquellas heridas que mostraron alteraciones en la cicatrización presentaban concentraciones de MMP-2 y MMP-7 más elevadas, y niveles de MMP-3 más bajos que las que curaron sin incidencias (Utz et al. 2010). La determinación de MMP-9 en el exudado de una herida también ha sido utilizada como indicador de éxito terapéutico. En este sentido, otro estudio (Ambrosch et al. 2013) relacionó los niveles en exudado de citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas como la MMP-9 en heridas crónicas de pacientes con p^{ie} diabético sobreinfectadas por *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente (MRSA) tratadas con daptomicina. Los niveles basales de dichas citoquinas son mayores en los exudados de heridas crónicas. Se apreció que en aquellas donde el tratamiento resultó efectivo, evidenciado por una disminución en el tamaño de la herida, se producía un descenso de IL-6 y MMP-9 a partir del 3^o día de tratamiento.

En un estudio sobre las alteraciones en la cicatrización en la mastectomía con linfadenectomía axilar, se comprobó en el líquido de drenaje que niveles bajos de MMP-2 al 5^o día se relacionaban con la aparición de seroma en el lecho quirúrgico, así como niveles altos de MMP-2 y-9, junto con bajos de TIMP-1 se asociaban a necrosis del colgajo cutáneo. Los niveles de MMP-2 y MMP-9 evolucionan de forma inversa en el proceso de cicatrización (Loo et al. 2007).

Cantidades disminuidas de Fibronectina halladas en el líquido de drenaje de pacientes que desarrollaron seroma tras una herniorrafia revelan que la cantidad ó actividad de las Estromalisinas (MMP-3, -10, -11) está aumentada, dado que dicha sustancia es el sustrato biológico de las citadas metaloproteinasas ([Klink et al. 2010](#)). Se deduce de ello, que cantidades elevadas de MMP-3, MMP-10 y MMP-11 se asocian con la formación de seroma tras la retirada del drenaje. No obstante, las MMPs no son el único agente causal del retardo en la cicatrización. Existe una interrelación entre las citoquinas proinflamatorias y las MMPs. Concretamente, las células inflamatorias presentes en los bordes de la herida producen TNF, IL-1 y IL-6, que en cantidades elevadas estimulan la producción de proteasas, incluyendo las MMPs ([Tarnuzzer et al. 1996](#)).

Otros estudios ([Zügel et al. 2011](#)), emplearon la medición en diferentes tiempos de hallazgos clínicos y marcadores de inflamación para predecir el pronóstico de los pacientes con peritonitis secundaria.

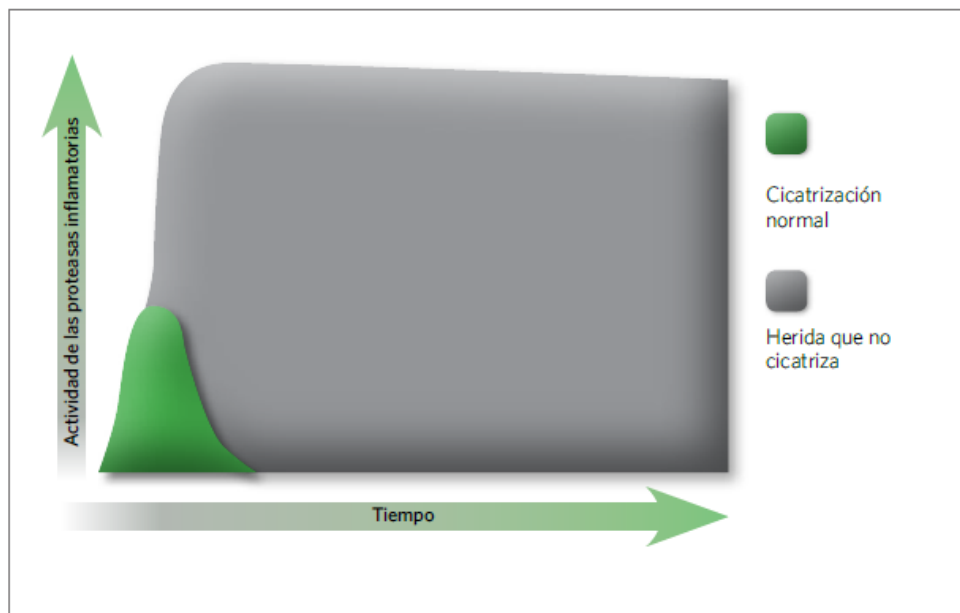


Figura 15: Cambios en la concentración local de proteasas (incluyendo Metaloproteasas) en heridas “normales” y que no cicatrizan.

| Familia | Enzima | MMP | Cromosoma |
|-----------------------|---------------------------------|--------|---------------|
| <i>Colagenasas</i> | Colagenasa 1 (Intersticial) | MMP-1 | 11q22-q23 |
| | Colagenasa 2 (Neutrofílica) | MMP-8 | 11q21-q22 |
| | Colagenasa 3 | MMP-13 | 11q22.3 |
| | Colagenasa 4 (<i>Xenopus</i>) | MMP-18 | No en humanos |
| <i>Gelatinasas</i> | Gelatinasa A | MMP-2 | 16q13 |
| | Gelatinasa B | MMP-9 | 20q11.2-q23 |
| <i>Estromalisinas</i> | Estromalisina 1 | MMP-3 | 11q23 |
| | Estromalisina 2 | MMP-10 | 11q22.3-q23 |
| | Estromalisina 3 | MMP-11 | 22q11.2 |
| <i>Matrilisinas</i> | Matrilisina 1 | MMP-7 | 11q21-q22 |
| | Matrilisina 2 | MMP-26 | 11p15 |

Tabla 3: Tipos de Metaloproteinasas de la Matriz (MMPs) más comunes en los procesos de cicatrización y sus orígenes. Tomado de ([Nagase et al. 2006](#)).

7.-) Hipótesis de Trabajo

La infección del sitio quirúrgico del vaciamiento cervical con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello puede predecirse mediante la determinación de biomarcadores en el exudado quirúrgico.

8.-) Objetivos del Estudio

Primarios:

- Estudiar la eficacia del cultivo del exudado del drenaje del VCG como predictor de ILQ.
- Determinar si la cuantificación de los biomarcadores proinflamatorios y antiinflamatorios en el exudado del lecho quirúrgico de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello: IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 y

TNF α , y MMP-1, -2 y -3, en el postoperatorio se correlacionan con la aparición de infección del lecho quirúrgico en el vaciamiento cervical.

- **Secundarios**

- Describir el mapa microbiano que afecta a los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello sometidos a cirugía resectiva y vaciamiento cervical ganglionar en nuestro medio, así como sus espectros de resistencia a antibióticos.
- Describir las tasas de complicaciones, mortalidad y morbilidad en los pacientes de la muestra estudiada en relación a los factores de riesgo.
- Estudiar si la determinación de algunos de los biomarcadores reseñados puede ser útil como guía terapéutica durante el postoperatorio para identificar precozmente las complicaciones posquirúrgicas, y poder actuar precozmente sobre ellos para disminuir su repercusión sobre el paciente.

9.-) Grado de Innovación

En la revisión bibliográfica realizada no hemos encontrado hasta el momento actual estudios que relacionen la oscilación de biomarcadores en el exudado quirúrgico del vaciamiento cervical en pacientes intervenidos de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello con la infección del sitio quirúrgico. El estudio de dichos biomarcadores puede darle al clínico una visión real y objetiva de cómo son los fenómenos de cicatrización normal y patológica, pudiendo servir como guía en la práctica clínica.

El diagnóstico precoz de las infecciones del lecho quirúrgico permite un abordaje más adecuado y eficiente de las mismas, con una disminución de la morbilidad del paciente, lo que conlleva una disminución de la estancia hospitalaria y el consumo de recursos.

2.-Material y métodos:

2.1.- Definición del tipo de estudio

Se trata de un estudio piloto experimental prospectivo.

Las características de este estudio consisten en:

- a) En el momento de la recogida de muestras, el investigador desconoce la variable resultado, que se produce con posterioridad.
- b) En el momento del análisis de las muestras, mediante a un sistema de codificación, el técnico desconoce la variable resultado asociada a la muestra.

2.2.- Criterios de inclusión y de exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello a los que se les realice una resección tumoral más al menos un vaciamiento cervical ganglionar.
- Aceptación previa del consentimiento informado.
- Supervivencia en el postoperatorio de al menos 15 días.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con cirugía cervical previa o que hayan recibido radioterapia, sea cual sea la dosis.
- Pacientes en tratamiento concomitante con quimioterapia.
- Pacientes que no hayan sido tratados con la pauta de antibioterapia de Amoxicilina/Clavulánico 2gr preoperatoria, seguida de 1gr cada 8 horas hasta la retirada del drenaje.
- Pacientes que no hayan seguido la pauta de corticoterapia de Dexametasona 8mg cada 8 horas, con disminución escalada de la dosis cada 24-48 horas.
- Enfermedades Inflamatorias Crónicas: Artritis Reumatoide con o sin tratamiento, Enfermedad Inflamatoria Intestinal con o sin tratamiento, Lupus eritematoso sistémico con o sin tratamiento, entre otras patologías inflamatorias.

2.3.- Descripción de la muestra estudiada

Nuestra población general es el total de pacientes que son intervenidos de cirugía mayor en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario “Reina Sofía” de Córdoba se sitúa en torno a 460 pacientes/año. De ellos, nuestra población diana la componen los pacientes con patología oncológica suponen entre el 12 al 17% (N=55 a 78 pacientes/año). De entre estos, la muestra de estudio la constituyen los pacientes que cumplen los criterios de inclusión y de exclusión indicados anteriormente.

La frecuencia de complicaciones del lecho quirúrgico en el vaciamiento cervical ganglionar por cirugía resectiva de cabeza y cuello oscila, según diferentes autores, entre el 10 al 20% de los casos, llegando incluso a documentarse picos de prevalencia de hasta el 40%. Consideramos una media estimada del 15%, con un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en nuestro análisis estadístico. Asimismo, en el cálculo del tamaño muestral se tomaron como referencias, diversos artículos publicados con metodologías similares ([Baker et al. 2000](#), [Andres et al. 2003](#), [Yilmaz et al. 2011](#)).

Teniendo en cuenta todos estos parámetros, se calculó un tamaño muestral necesario de 40 pacientes, asumiendo una posible pérdida de un 10% a lo largo del seguimiento.

2.4.-Definición de las variables

2.4.1.- Variable Resultado: Infección del lecho quirúrgico del vaciamiento cervical

Se trata de una variable dicotómica (Infección del lecho quirúrgico SI / NO). Atendiendo al CDC-1992 (ver ANEXO V) que clasifica las ILQ en tres niveles, se consideró como variable “SI” a la presencia de Infección Incisional Profunda del lecho quirúrgico, cuyo diagnóstico precisaba:

- Infección ocurrida en los 30 primeros días tras la cirugía.
- Afectación en profundidad de tejidos blandos (fascias y planos musculares) más allá de la incisión.
- Al menos uno de los siguientes criterios:
 - Drenaje purulento desde el tejido profundo del lecho quirúrgico

- Dehiscencia de sutura (espontánea ó realizada por el cirujano) si aparece fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), dolor localizado ó tumefacción, salvo que el cultivo sea negativo.
- Diagnóstico de Infección Profunda del lecho quirúrgico por el cirujano que atiende al paciente.

2.4.2.- Edad del paciente: Variable cuantitativa continua. Medida en años.

2.4.3.- Sexo del paciente: Variable cualitativa dicotómica. Se clasifica en “Varón” y “Mujer”.

2.4.4.- Peso del paciente: Variable cuantitativa continua. Se empleó el peso recogido en el estudio de preanestesia de cada paciente. Medido en kilogramos.

2.4.5.- Estatura del paciente: Variable cuantitativa continua. Se empleó la talla recogida en el estudio de preanestesia de cada paciente, medido en centímetros.

2.4.6.- Estancia hospitalaria: Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que transcurrieron desde la intervención quirúrgica hasta el alta del paciente. Para determinarlo, se emplearon los datos recogidos en la historia clínica y sistemas informáticos del hospital.

2.4.7.- Localización del tumor primario: Variable cualitativa nominal. Se recogen el origen anatómico de la neoplasia que se va a tratar, a saber:

- Lengua (Dorso, borde lateral y base)
- Suelo anterior de boca
- Mucosa yugal
- Mandíbula
- Maxilar
- Orofaringe-Paladar blando.

2.4.8.- Estadificación tumoral (TNM): Variable cualitativa ordinal. Según los criterios del “American Joint Committee on Cancer”, 7ª edición ([Edge et al. 2010](#)), mostrados en

la Tabla 4. Para realizar el análisis estadístico, los tumores primarios (T) se agruparon en tumores pequeños (T1-T2) y tumores grandes (T3-T4).

| Estadificación Tumoral (TNM) | |
|------------------------------|--|
| Estadío T | |
| Tx | El tumor primario no puede encontrarse |
| T0 | No hay tumor primario |
| Tis | Tumor primario " <i>in situ</i> " |
| T1 | < 2cm |
| T2 | 2-4 cm |
| T3 | > 4 cm |
| T4a | Tumor que invade larínge, musculatura de la lengua, pterigoideo medial, paladar duro o mandibula |
| T4b | Tumor que invade pterigoideo lateral, nasofaringe, placa pterigoidea farínge, placa pterigoidea, base de cráneo, o engloba a la carótida |
| Estadificación Tumoral (TNM) | |
| Estadío N | |
| Nx | No pueden determinarse ganglios afectados |
| N0 | No metástasis ganglionares |
| N1 | Ganglio ipsilateral <3 cm afectado |
| N2a | Ganglio ipsilateral >3-<6 cm afectado |
| N2b | Múltiples ganglios ipsilaterales < 6cm |
| N2c | Ganglio < 6 cm bilateral o contralateral |
| N3 | Ganglio > 6 cm |
| Estadificación Tumoral (TNM) | |
| Estadío M | |
| Mx | Metástasis a distancia no identificables |
| M0 | No metástasis a distancia |
| M1 | Metástasis a distancia |

Tabla 4. Criterios del “American Joint Committee on Cancer”, 7^o edición (2010) (Edge et al. 2010).

2.4.9.- Estirpe tumoral: Variable cualitativa nominal. Se consideró el resultado del estudio de anatomía patológica de la pieza de resección, y no de la biopsia inicial. Se clasifica en:

- Carcinoma epidermoide poco diferenciado
- Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado
- Carcinoma epidermoide bien diferenciado
- Otros tipos de carcinoma no epidermoide (adenoide quístico, sarcomatoide).

2.4.10.- Antecedentes Personales de Diabetes: Variable cualitativa dicotómica. Se considera la existencia de un diagnóstico preoperatorio de Diabetes Mellitus (DM) comprobado en el estudio de preanestesia del paciente y/o una analítica previa con criterios de DM, así como que el paciente esté en tratamiento domiciliario con insulino terapia o antidiabéticos orales. La hiperglucemia post-estrés quirúrgico y la asociada a glucocorticoides en el postoperatorio no se consideraron.

2.4.11.- Tratamiento quirúrgico realizado: Variable cualitativa nominal. Se recopilaron los procedimientos realizados al paciente, tanto de resección tumoral, el tipo de vaciamiento cervical, así como el tipo de reconstrucción posterior.

2.4.12.- Comunicación de la cavidad oral con el cuello: Variable cualitativa dicotómica. Se valoró si durante la intervención quirúrgica se estableció una solución de continuidad entre el suelo de la boca o de la base de la lengua con el lecho del VCG, como sucede en diferentes procedimientos como en la técnica de resección en “*pull-trough*”.

2.4.13.- Realización de Traqueostomía: Variable cualitativa dicotómica. Se valoró si se realizó traqueostomía profiláctica durante la intervención quirúrgica. Los criterios empleados para dicha indicación fueron: tumores de gran tamaño (T3-T4) que afecten a tercio inferior facial, tumores localizados en orofaringe o base de lengua si durante la cirugía se realizó VCG, o en tumores cuya resección implicase una inflamación postoperatoria que pudiera comprometer la vía aérea del paciente.

2.4.14.- Realización de Vaciamiento Cervical Ganglionar (VCG) Bilateral: Variable cualitativa dicotómica. Se valoró la realización de VCG bilateral “si/no”. Las

indicaciones de dicho procedimiento vienen reflejadas en las guías de práctica clínica habitual del hospital, basadas en los criterios de la NCCN (Pfister et al. 2000).

2.4.15.- Tipo de reconstrucción realizada: Variable cualitativa nominal. Con la intención de clasificar a los pacientes por el método de reconstrucción tras la ablación del defecto primario, se dividieron en pacientes con tumores de pequeño tamaño (T1 y T2), y tumores de gran tamaño (T3 y T4). En los primeros, la técnica de elección en la reconstrucción son los colgajos locorregionales, mientras que en los segundos, se emplean tanto colgajos pediculados como microvascularizados, en función de las características clínicas del paciente, las comorbilidades que éste presenta, así como la magnitud del defecto a reconstruir. Todos los pacientes fueron tratados por el mismo equipo, con gran experiencia en ambas técnicas quirúrgicas. Entre los colgajos pediculados se encuentran: colgajo de Pectoral Mayor, colgajo de músculo Temporal y colgajo cervicotorácico. Entre los colgajos microvasculares se encuentran el colgajo anterolateral de muslo (ALT), el colgajo sural medial y el colgajo osteocutáneo de peroné.

2.4.16.- Duración de la cirugía: Variable cuantitativa continua. Refleja el número de horas de operación, que se miden desde la primera incisión en la piel del paciente, hasta la sutura completa de las incisiones. Se recogió mediante la hoja operatoria de cada paciente.

2.4.17.- Profilaxis antibiótica preoperatorio: Variable cualitativa dicotómica. Se considera “SI”, cuando al paciente se le ha realizado una infusión intravenosa de Amoxicilina/Clavulánico 2 gr 30 minutos antes de comenzar la intervención. En caso de pacientes alérgicos a penicilinas, se consideró también la utilización de Clindamicina 600mg 30 minutos antes. La dosis se repitió cada 6 horas.

2.4.18.- Corticoterapia intraoperatoria: Variable cualitativa dicotómica. Se considera “SI” a la infusión endovenosa de un bolo de corticoide 30 minutos antes de la cirugía. El corticoide que se empleó fue Dexametasona 8mg. La dosis se repitió cada 6 horas.

2.4.19.- Cultivo Microbiológico: Variable cualitativa nominal. Se recogió el informe de microbiología obtenido a partir de los cultivos periódicos del líquido de drenaje en los días +1, +3, +5 y +7 del postoperatorio.

2.5.- Descripción del protocolo de toma de muestras

a) Recolección de la muestra:

El drenaje aspirativo tipo Blake (Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ) recoge el contenido líquido de una herida a un colector de plástico estéril. En ambiente aséptico, se realiza una punción con aguja intramuscular del colector del drenaje, aspirando el contenido con una jeringa de 10ml. Una vez realizado este procedimiento, se deshecha el colector, y se le coloca uno nuevo al paciente.

b) Transporte de la muestra:

A continuación, en un medio de transporte estéril con hisopo se introducen 2cc de líquido de drenaje. Para el transporte de la muestra se emplearon tubos estériles con medio de AMIES, que es una modificación del medio de Cary Blair, que a su vez lo es del medio de cultivo de Stuart. Consiste en un agar que añade un fosfato inorgánico y carbón vegetal neutro farmacéutico, además de iones de calcio y magnesio. Permite la supervivencia de numerosos microorganismos, como *Neisseria spp*, *Haemophilus spp*, *Corynebacterium spp*, *Trichomona vaginalis*, *Streptococcus pyogenes* y *pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Salmonella Typhi*, *Brucella spp*, así como diversas enterobacterias. En general, este medio permite la supervivencias de hasta 3 días, aunque es conveniente el procesamiento precoz en las primeras 24 horas de la toma de la muestra. Todos los tubos con transporte empleados se encontraban dentro de su periodo de caducidad.

Otros estudios han empleado sistemas de transporte similar en su toma de muestras (Ma et al. 2011). En la figura 16 se muestra el tipo de sistema de transporte utilizado.



Figura 16: Sistemas con medio de transporte AMIES e hisopo para la toma de cultivos microbiológicos (Deltalab©, Rubí, España).

c) Envío a Microbiología:

Se etiqueta, y se remite al laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario “Reina Sofía”, rellenando un volante de petición donde figuran los datos del paciente, así como que la muestra procede de “exudado de herida quirúrgica” junto con el día de la toma de muestra (+1, +3, +5 o +7), y en el diagnóstico de sospecha “infección del lecho quirúrgico: vaciamiento cervical”. También se indica en el volante el tratamiento antibiótico que se le está administrando en planta, descrito anteriormente. Una vez rellena, petición y muestra se procesan a través del personal de enfermería de planta de forma rutinaria.

d) Procesado de laboratorio:

El procesado posterior del drenaje se realizó en las instalaciones del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario “Reina Sofía”, donde se realizó el siguiente protocolo:

- 1.- Pipeteado de 2cc en 4 tubos de ensayo con tapón de plástico.
- 2.- Centrifugado a 3000 rpm durante 10 minutos.

3.- Extracción de 500 microlitros tomados de la mitad superior del tubo centrifugado, en tubos de Eppendorf de 2ml.

4.- Almacenamiento de los tubos de Eppendorf a -80°C hasta su análisis.

El protocolo seguido en este estudio ha sido el indicado por otros autores en diferentes ensayos clínicos para medir citoquinas proinflamatorias en diversos medios ([Carvalho et al. 2010](#), [Sun et al. 2011](#)).

2.6.- Descripción de la técnica de cuantificación de citoquinas

Para la determinación de los valores de citoquinas en líquido de drenaje postquirúrgico se extrajeron de su almacenaje a -80°C, y una vez descongeladas se tomaron alícuotas de 100 microlitros que se prepararon para el análisis. Se empleó el sistema Luminex® xMAP™ utilizando la tecnología Labscan™ 100, y los kits multianalizadores LINCOplex, que se fundamentan en el uso de microesferas con tinción fluorescente conjugadas con anticuerpos monoclonales específicos para las citoquinas estudiadas: Interleuquina 1beta (IL-1β), IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, Metaloproteinasa de la Matriz tipo 1 (MMP-1), MMP-2 y MMP-3.

2.7.- Análisis Estadístico

El tamaño muestral se calculó teniendo en cuenta la prevalencia de ILQ en la cirugía del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello como variable principal, que ronda el 20% como se muestra en la Tabla 1. Considerando un riesgo alfa de 0.05, un riesgo beta de 0.2, y un 10% de pacientes perdidos durante el seguimiento, estimamos una muestra de 30 pacientes en el grupo control y de 6 pacientes en el grupo de ILQ para que nuestros tests mostraran significación estadística. Del mismo modo, comparamos nuestro tamaño muestral con otros trabajos publicados cuya metodología fue similar a la nuestra (determinación de citoquinas en el líquido de drenaje sin signos clínicos de infección, y seguimiento prospectivo para detectar ILQ) ([Andres et al. 2003](#), [Yilmaz et al. 2011](#), [Ruiz-Tovar et al. 2013](#), [Walia et al. 2014](#)).

Los datos se expresan como media ± desviación estándar en el caso de distribuciones normales y mediana ± amplitud intercuartílica para las distribuciones no

normales. La normalidad de la muestra se determinó mediante el test de Shapiro-Wilk. La homogeneidad de la varianza mediante el test de Levene.

La comparación entre grupos se realizó mediante la prueba de T de Student para datos no pareados y el Test de U de Mann-Whitney, según correspondiese por ajuste o no de los datos a una distribución normal. En variables cualitativas dicotómicas se emplearon los tests de Chi-Cuadrado y el Test Exacto de Fisher. Se calculó la Odds Ratio con un 95% de intervalo de confianza para valorar la asociación entre los factores de riesgo y la ILQ. En caso del tipo de reconstrucción realizada, se consideró como categoría de referencia la reconstrucción mediante “colgajos locales”.

La comparación entre los niveles de citoquinas de cada grupo entre el día +1 y el día +3 se realizó mediante la T de Student para datos apareados o el Test de Wilcoxon según la distribución de la muestra. Se realizaron las curvas ROC y el área bajo la curva (AUC) con un intervalo de confianza del 95%, determinándose el punto de corte óptimo para el diagnóstico de ILQ mediante los niveles de las citoquinas y calculándose sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para cada punto de corte. El limitado número de casos de ILQ impidió la realización de un análisis multivariante para determinar los factores de riesgo independientes de desarrollar ILQ.

Los datos fueron analizados con el paquete SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) para Windows, v.18.0.0 de 2010. Se estimó como estadísticamente significativo los valores de $p < 0,05$, y los contrastes de hipótesis realizados fueron bilaterales.

3.- Resultados:

A continuación se exponen los resultados obtenidos en este estudio, describiendo en primer lugar un análisis descriptivo epidemiológico de la muestra, seguido de un estudio descriptivo en relación a los hallazgos en los cultivos microbiológicos y los valores de citoquinas en el líquido de drenaje del lecho quirúrgico, y por último los resultados del estudio de citoquinas en el lecho quirúrgico.

3.1.- Descripción epidemiológica de la muestra

- Género

De los 40 pacientes que se incluyeron en el estudio, un total de 28 (70%) fueron varones, y 12 (30%) fueron mujeres (Figura 17).

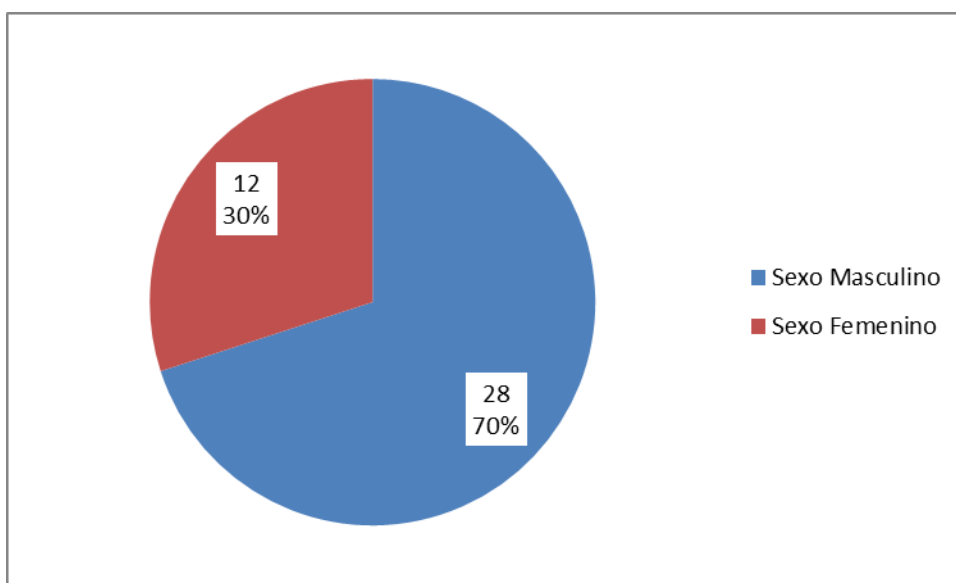


Figura 17: Distribución por sexos.

- Edad

Con respecto a la edad, la muestra presentó una edad media \pm DS de 61.9 \pm 14.7 años (rango: 35-89). La media de edad en hombres fue 60.9 \pm 14.76 años (rango: 35-89), mientras que en mujeres fue de 64.3 \pm 14.75 años (rango: 42-83) La figura 18 muestra la distribución de la pirámide de edad.

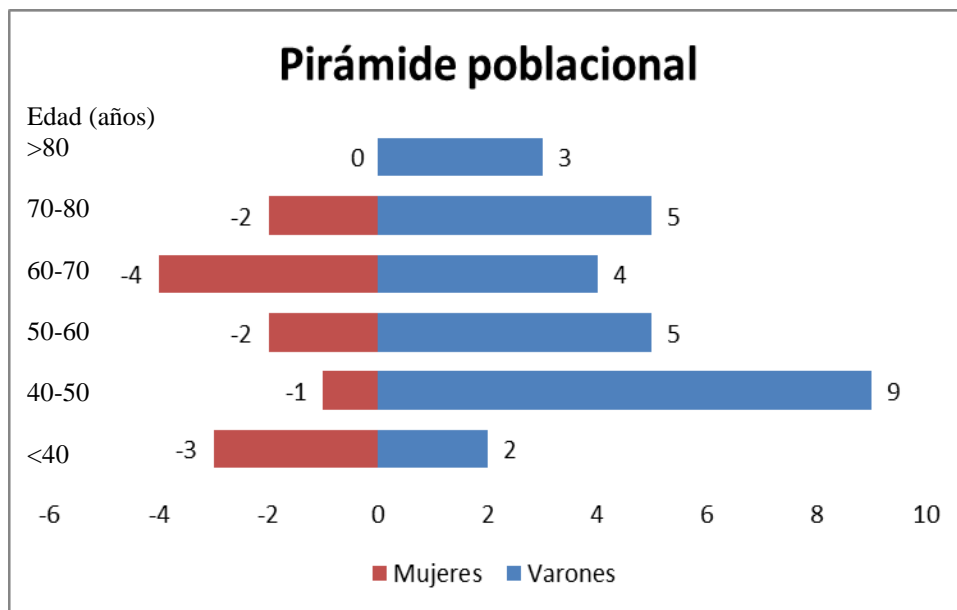


Figura 18: Pirámide poblacional de los pacientes incluidos en el estudio.

- Peso:

El peso medio, agrupado por sexos fue 78.19 ± 12.14 kg para varones, y 68.63 ± 11.06 kg para mujeres (Figura 19).

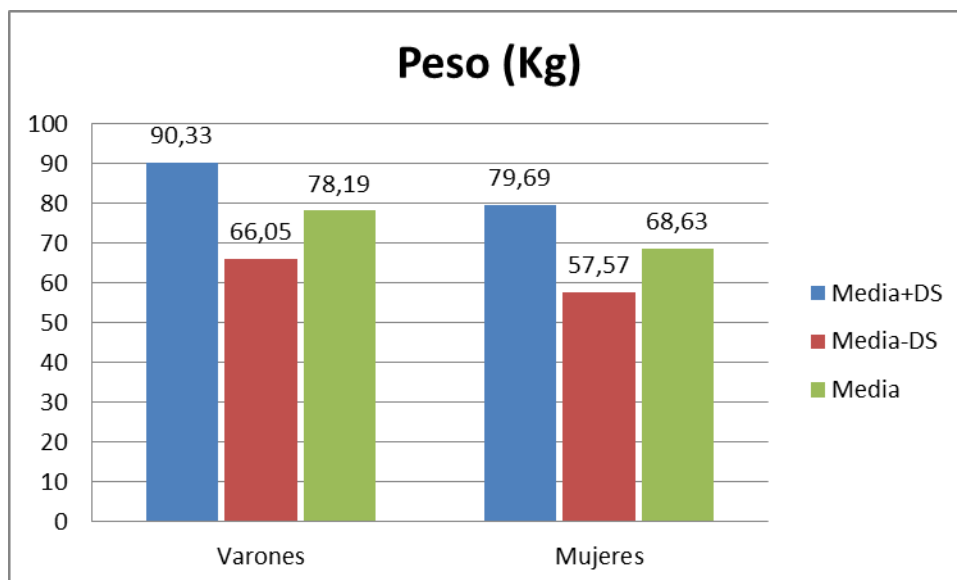


Figura 19: Distribución del peso en los pacientes del estudio (media \pm DS)

- Estatura:

La estatura media, agrupado por sexos fue 167.16 ± 7.12 cm para varones, y 152.63 ± 8.05 cm para mujeres.

3.2.- Estadística descriptiva de las variables clínicas

- Estancia Hospitalaria:

La estancia media hospitalaria fue de 18 días (rango: 6-135, DS: 20.67). La tabla 5 muestra la distribución cuartílica de la estancia hospitalaria de los pacientes que constituyeron la muestra. Uno de los pacientes que desarrolló ILQ presentó una estancia hospitalaria fuera de lo normal (de 135 días) debido a complicaciones asociadas a la ILQ. Dado que se trató de un hecho excepcional, en la figura 20 se excluyó como valor fuera de rango.

| Estancia Hospitalaria | Valor (días) |
|-----------------------|--------------|
| Mínimo | 6 |
| Cuartil 1 | 10 |
| Cuartil 2 | 13 |
| Cuartil 3 | 17,25 |
| Máximo | 135 |

Tabla 5: Estancia hospitalaria de los pacientes.

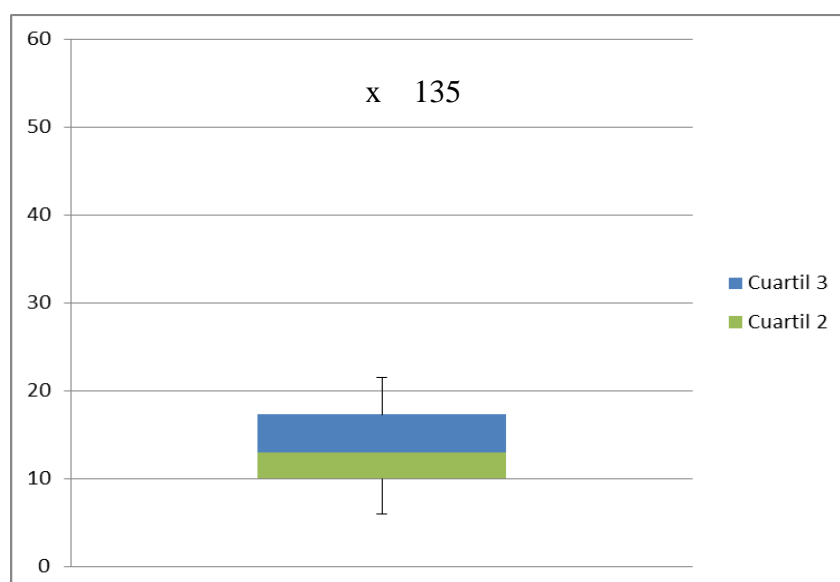


Figura 20: Estancia hospitalaria. Distribución en rangos intercuartílicos

- **Localización del Tumor Primario:**

De acuerdo con la clasificación anatómica antes descrita, la ubicación del tumor primario fue predominantemente en lengua (35%), seguida por suelo anterior de boca (20%), metástasis cervical sin tumor primario (15%), encía mandibular (12.5%), encía maxilar (10%) y mucosa yugal (7.5%).

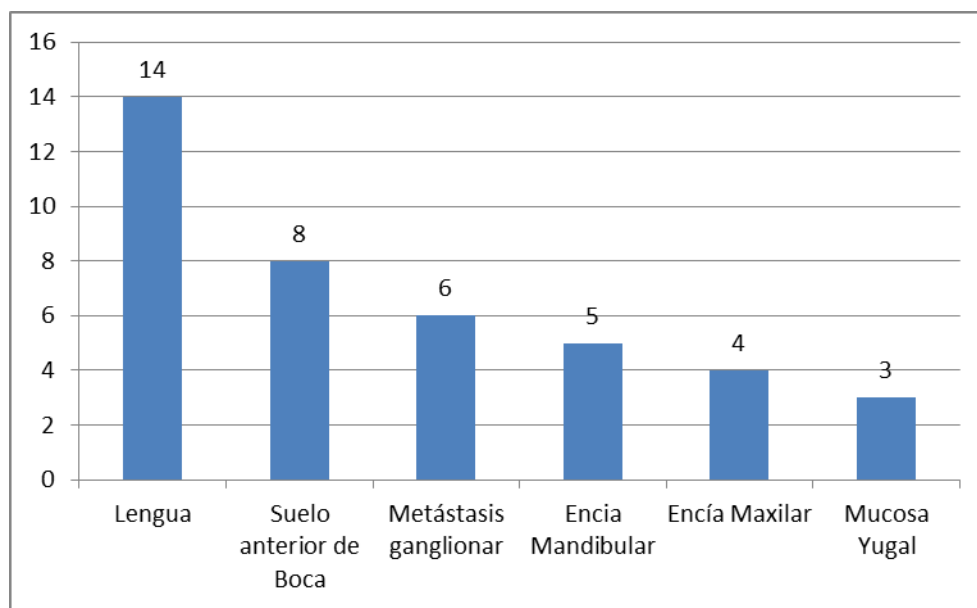


Figura 21: Localización del tumor primario de la serie.

- **Tamaño del tumor primario**

El tamaño tumoral, de acuerdo con la clasificación internacional TNM, se establece en cuatro categorías (T1-4). Se realizó una agrupación de los pacientes en tumores de pequeño tamaño (T1 – T2) y tumores de gran tamaño (T3 – T4). Los resultados se presentan en la Figura 22

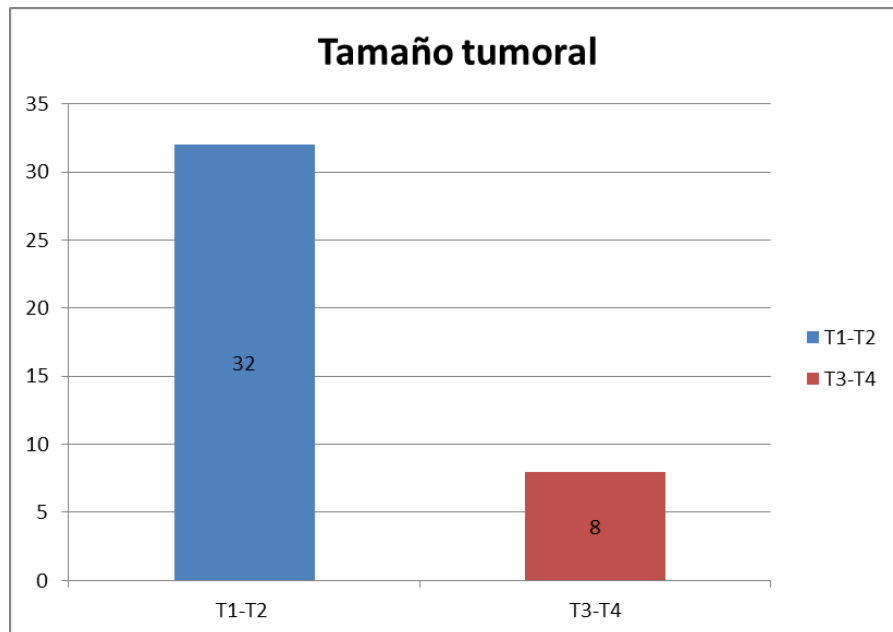


Figura 22: Pacientes agrupados en función de tamaño tumoral pequeño (T1-T2) y grande (T3-T4).

- **Estirpe Histológica:**

La estirpe histológica de los tumores diagnosticados se recoge en la Figura 23.

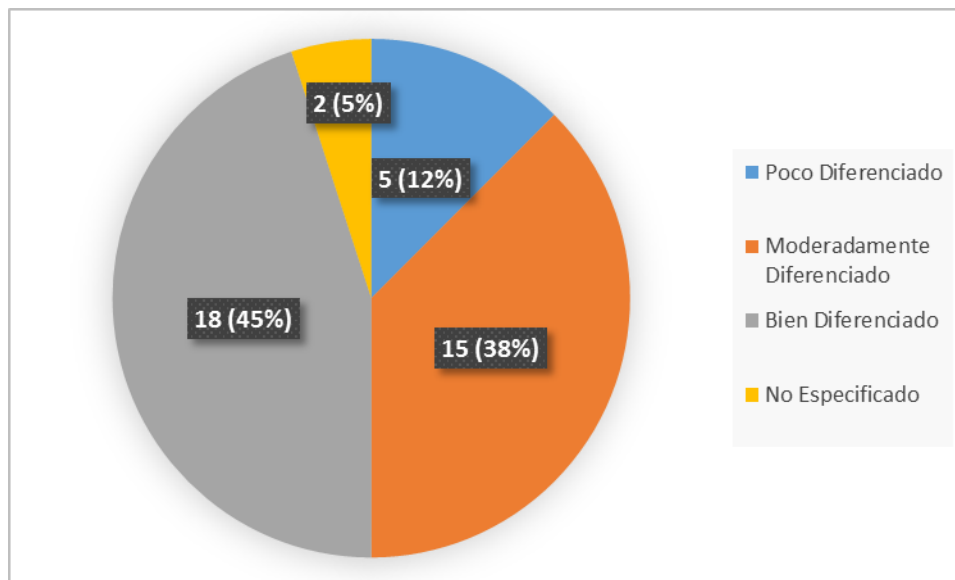


Figura 23: Distribución de la estirpe histológica

- **Procedimiento Quirúrgico realizado:**

Todos los pacientes fueron sometidos a resección tumoral con márgenes de al menos 1 cm. En el 47,5% de los pacientes (n=19) fue preciso la realización de traqueotomía, mientras que en el 52,5% (n=21) no estuvo indicado. Por su parte, se realizó Vaciamiento Cervical Bilateral en n=8 pacientes (20%), mientras que en n=32 pacientes (80%) el Vaciamiento Cervical fue unilateral. La reconstrucción del defecto resultante de la ablación del tumor se realizó mediante colgajos locales en 26 pacientes (65%), colgajos pediculados en 6 pacientes (15%) y microcirugía en 8 pacientes (20%). Los resultados se muestran en la tabla 6.

| | |
|----------------------|----------------|
| | Traqueotomía |
| SI | 19 (47.5%) |
| NO | 21 (52.5%) |
| | |
| | Bilateral |
| SI | 8 (20%) |
| NO | 32 (80%) |
| | |
| | Reconstrucción |
| Colgajos Locales | 26 (65%) |
| Colgajos Pediculados | 6 (15%) |
| Microcirugía | 8 (20%) |

Tabla 6: Procedimiento quirúrgico realizado a los pacientes.

3.3.- Resultados de los Análisis Microbiológicos

De los 160 cultivos de exudado del lecho quirúrgico que se esperaban tomar (40 pacientes x 4 tiempos de muestreo), hubo 18 pérdidas (11 %) atribuibles a que los drenajes se retiraron antes del día correspondiente a la toma de muestras. El resto, 142 muestras se remitieron al Servicio de Microbiología para cultivo. En 48 muestras se aisló un microorganismo, mientras que en 94 no se aisló ningún microorganismo. Los resultados se presentan en la Figura 24.

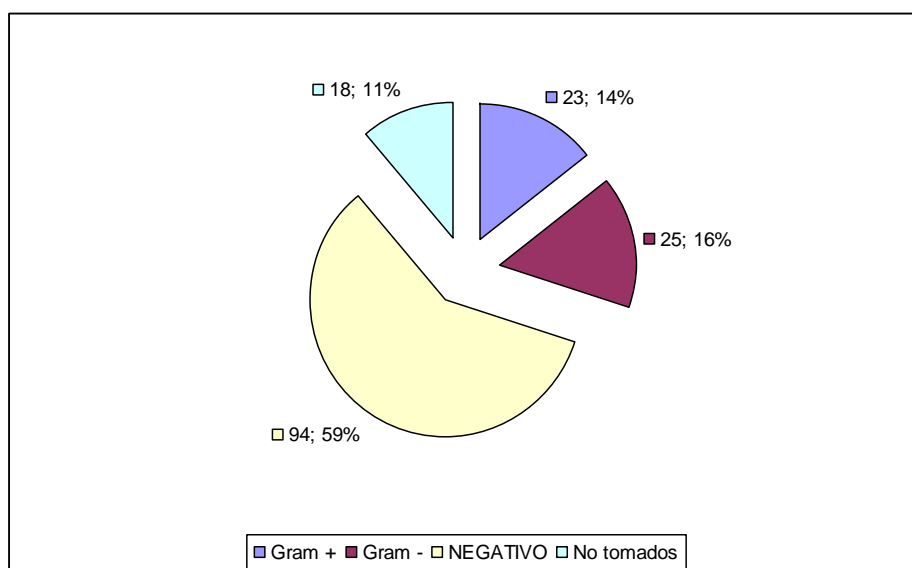


Figura 24: Distribución de los cultivos del líquido de drenaje postquirúrgico a lo largo del estudio.

La distribución de los microorganismos aislados se presenta en la Figura 25. El 47.92% (n=23) fueron Gram positivos y el 52.08% (n=25) fueron Gram negativos. Empleando el test de chi-cuadrado se apreció que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0,05$). En la figura 26 se resaltan los microorganismos responsables de la colonización y de la ILQ.

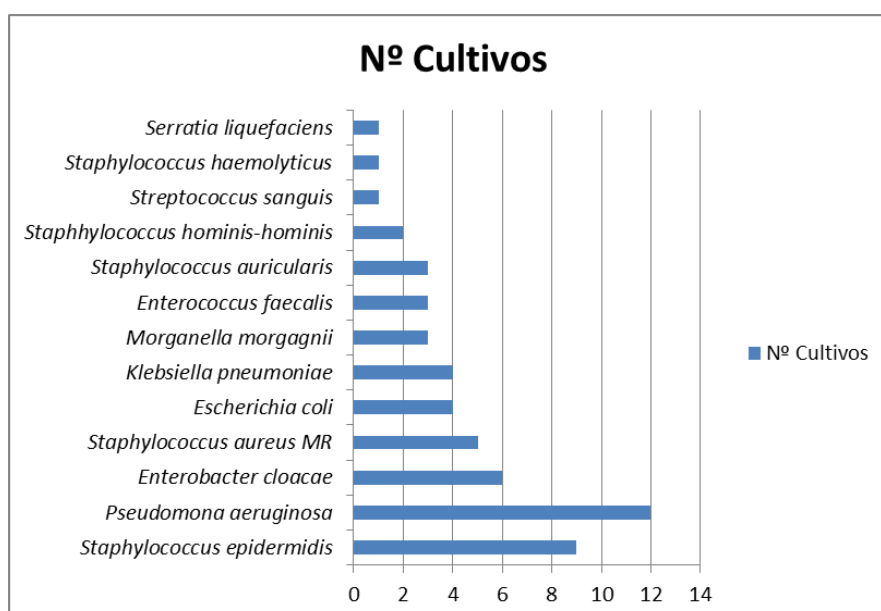


Figura 25: Distribución por frecuencias de los microorganismos aislados en los cultivos de los drenajes del lecho quirúrgico.

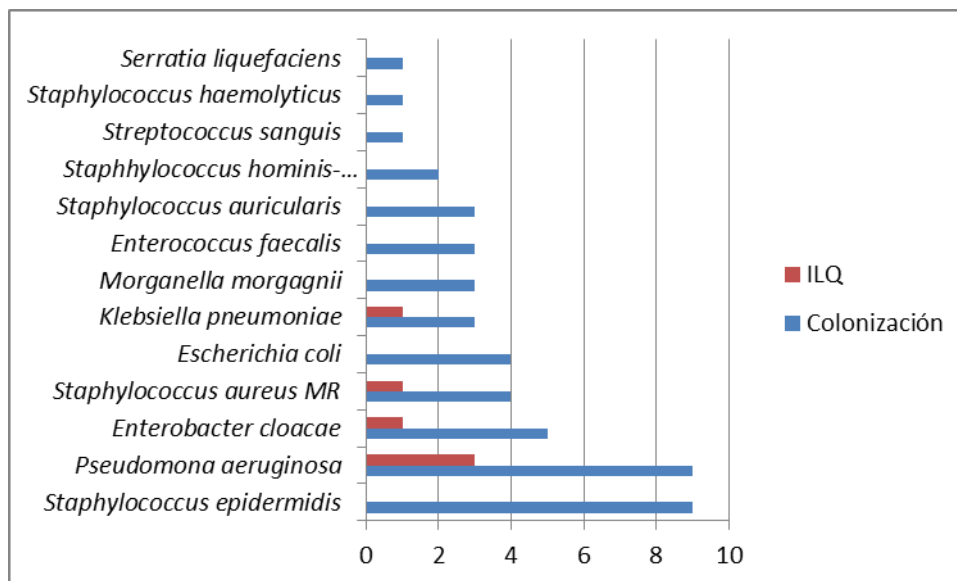


Figura 26: Distribución de microorganismos clasificados en función a si fueron responsables de la “infección del lecho quirúrgico” (ILQ), o de la “colonización” del lecho quirúrgico.

En la gráfica anterior (Figura 26) se puede apreciar como los microorganismos aislados en los drenajes de los pacientes que padecieron una infección del lecho quirúrgico no se corresponden con los microorganismos considerados flora habitual de la cavidad oral.

3.3.1.- Distribución de los cultivos en relación a la presencia o no de infección del lecho quirúrgico y al día de la muestra

Se tabularon los resultados de los cultivos en “Cultivo +” y “Cultivo –”, y se ordenaron en función de los días de la toma de muestra y de la presencia o no de infección del lecho quirúrgico (ILQ). Se presentan en la siguiente tabla (tabla 7).

| | Cultivo + | Cultivo - | Total |
|---------------------|--------------|--------------|-------|
| | ILQ / No ILQ | ILQ / No ILQ | |
| Día +1 | 3 1 / 2 | 37 5 / 32 | 40 |
| Día +3 | 14 5 / 9 | 26 1 / 25 | 40 |
| Día +5 | 16 6 / 10 | 20 0 / 20 | 36 |
| Día +7 | 15 5 / 10 | 11 0 / 11 | 26 |
| Cultivos totales | 48 | 94 | 142 |

Tabla 7: Distribución de pacientes con cultivos positivos y negativos en relación al desarrollo de infección del lecho quirúrgico (ILQ) en función de los días de observación.

3.3.2.- Rentabilidad Diagnóstica de los Cultivos Microbiológicos

En función a los resultados obtenidos, se calculó la rentabilidad diagnóstica de los cultivos en función de los días mediante una tabla de contingencia (tablas 8 a 11) donde se analizaron Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN).

| <u>Día +1</u> | ILQ | No ILQ |
|----------------------|-----|--------|
| Cultivo + | 1 | 2 |
| Cultivo - | 5 | 32 |
| Sensibilidad | 17% | |
| Especificidad | 94% | |
| VPP | 33% | |
| VPN | 86% | |

Tabla 8: Rentabilidad diagnóstica de los cultivos microbiológicos para el diagnóstico de infección del lecho quirúrgico (ILQ) en el día +1 del postoperatorio.

| <u>Día +3</u> | ILQ | No ILQ |
|----------------------|--------|--------|
| Cultivo + | 5 | 9 |
| Cultivo - | 1 | 25 |
| Sensibilidad | 83% | |
| Especificidad | 73% | |
| VPP | 35% | |
| VPN | 96.15% | |

Tabla 9: Rentabilidad diagnóstica de los cultivos microbiológicos para el diagnóstico de infección del lecho quirúrgico (ILQ) en el día +3 del postoperatorio.

| <u>Día +5</u> | ILQ | No ILQ |
|----------------------|-------|--------|
| Cultivo + | 6 | 10 |
| Cultivo - | 0 | 20 |
| Sensibilidad | 100% | |
| Especificidad | 66% | |
| VPP | 37.5% | |
| VPN | 100% | |

Tabla 10: Rentabilidad diagnóstica de los cultivos microbiológicos para el diagnóstico de infección del lecho quirúrgico (ILQ) en el día +5 del postoperatorio.

| <u>Día +7</u> | ILQ | No ILQ |
|----------------------|------|--------|
| Cultivo + | 5 | 10 |
| Cultivo - | 0 | 11 |
| Sensibilidad | 100% | |
| Especificidad | 52% | |
| VPP | 33% | |
| VPN | 100% | |

Tabla 11: Rentabilidad diagnóstica de los cultivos microbiológicos para el diagnóstico de infección del lecho quirúrgico (ILQ) en el día +7 del postoperatorio.

A continuación se exponen los valores de citoquinas (interleuquinas y metaloproteinasas) determinados en los días +1 y +3.

3.4.- Resultados de los Análisis de Citoquinas

3.4.1.- Descriptivo de Interleuquinas y TNF- α

La distribución de interleuquinas se muestra en la siguiente tabla (tabla 12)

| | <u>Día +1</u> Media \pm DS | <u>Día +3</u> Media \pm DS |
|--------------|--|--|
| IL-1 β | 317,98 \pm 577,33 | 434,92 \pm 1060,97 |
| IL-2 | 96,63 \pm 553,37 | 129,94 \pm 757,07 |
| IL-6 | 4746,97 \pm 2353,3 | 3830,68 \pm 2656,94 |
| IL-8 | 4050,93 \pm 2836,17 | 4192,36 \pm 2945,88 |
| IL-10 | 679,18 \pm 728,13 | 450,67 \pm 542,33 |
| TNF α | 13,67 \pm 13,3 | 67,68 \pm 285,42 |

Tabla 12: Distribución de las interleuquinas obtenidas en el líquido de drenaje posquirúrgico los días +1 y +3 del postoperatorio, expresados en Media \pm DS (Desviación Estandar).

3.4.2.- Descriptivo de Metaloproteinasas

En la tabla 13 se recogen los valores obtenidos de MMPs en los días +1 y +3.

| | <u>Día +1</u> Media \pm DS | <u>Día +3</u> Media \pm DS |
|-------|--|--|
| MMP-1 | 2848,17 \pm 2354,38 | 5696,74 \pm 2694,9 |
| MMP-2 | 1162,14 \pm 547,37 | 1628,68 \pm 1289,28 |
| MMP-3 | 1886,76 \pm 1415 | 3196,96 \pm 1062,58 |

Tabla 13: Distribución de las Metaloproteinasas de la Matriz (MMPs) obtenidas en el líquido de drenaje posquirúrgico los días +1 y +3 del postoperatorio, expresados en Media \pm DS (Desviación Estandar).

3.5.- Relación de las variables clínicas estudiadas con la presencia de Infección del lecho quirúrgico.

Distribuyendo la muestra en función de los pacientes que presentaron infección del lecho quirúrgico (ILQ) y de los que no, se muestran las características generales de los pacientes. (Tabla 14).

| VARIABLE | | No ILQ N:33 | ILQ N:6 | p |
|---------------------------|--------------------|-------------|---------|-------------|
| Género (Hombre) | | 21 (64%) | 6(100%) | 0,15 |
| Localización Tumor | Lengua | 13 (39%) | 1(17%) | 0.08 |
| | Encía Maxilar | 4(12%) | 0 | |
| | Encía Mandibular | 3(9%) | 2(33%) | |
| | Mucosa Yugal | 3(9%) | 0 | |
| | Suelo de la boca | 4(12%) | 3(50%) | |
| | Metástasis | 6(18%) | 0 | |
| Diferenciación | Poco | 3(9%) | 2(33%) | 0,14 |
| | Moderado | 12(39%) | 2(33%) | |
| | Bien | 17(52%) | 1(17%) | |
| | No determinado | 1(3%) | 1(17%) | |
| Tamaño tumoral | T1-T2 | 29 (88%) | 2 (33%) | 0,01 |
| | T3-T4 | 4 (12%) | 4 (67%) | |
| Diabetes | | 8(24%) | 1(17%) | 1 |
| Traqueotomía | | 12(36%) | 6(100%) | 0,01 |
| Bilateral | | 4(12%) | 4(67%) | 0,01 |
| Reconstrucción | Colgajo local | 24(73%) | 1(17%) | 0,01 |
| | Colgajo pediculado | 3(9%) | 3(50%) | |
| | Micro | 6(18%) | 2(33%) | |
| Cultivo día+1 | | 2(6%) | 1(17%) | 0,4 |
| Cultivo día+3 | | 8(24%) | 5(83%) | 0,01 |
| Cultivo día+5 | | 10(30%) | 6(100%) | 0,01 |
| Cultivo día+7 | | 9(27%) | 5(83%) | 0,03 |

Tabla 14: Relación de las variables clínicas, microbiológicas y terapéuticas de los pacientes con la presencia de infección de lecho quirúrgico (ILQ). Niveles de significación estadística obtenidos mediante pruebas chi-cuadrado para tablas de contingencia 2x2.

Se describen las características de los pacientes, cirugía y estancia hospitalaria (Tabla 15).

| Variable | Complicación (n) | Media\pm DS | P* |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-----------|
| Edad | No ILQ (33) | 62,48 \pm 15,16 | 0,901 |
| | ILQ (6) | 61,67 \pm 11,97 | |
| Peso (Kg) | No ILQ (33) | 75,03 \pm 12,14 | 0,908 |
| | ILQ (6) | 74,25 \pm 16,5 | |
| Talla | No ILQ (33) | 162,25 \pm 10,26 | 0,545 |
| | ILQ (6) | 166 \pm 8,5 | |
| Estancia hospitalaria | No ILQ (33) | 13,18 \pm 7,06 | <0,001 |
| | ILQ (6) | 45,83 \pm 43,87 | |
| Duración de la cirugía | No ILQ(33) | 6,71 \pm 2,93 | 0,043 |
| | ILQ (6) | 8,95 \pm 1,67 | |

Tabla 15: Niveles de significación estadística obtenidos mediante pruebas t de Student o U de Mann-Whitney, según corresponde por ajuste o no de los datos a una distribución normal. ILQ (Infección del lecho quirúrgico). DS (Desviación Estandar).

Se reseñan en la Tabla 16 las Odds Ratios de las variables que tras el análisis anterior, ofrecieron significación estadística.

| Variable | ILQ n (%) | No ILQ n (%) | <i>p</i> | Odds Ratio (95% IC) |
|--|--------------|-----------------|----------|---------------------|
| Traqueotomía | 6 (100%) | 13 (39.4%) | 0,01 | 1,5 (1,08-2,07) |
| VCG Bilateral | 4 (66.6%) | 4 (12.1%) | 0,01 | 14,5 (1,97-106,44) |
| Reconstrucción colgajos pediculados | 3 (50%) | 3 (9.1%) | 0,01 | 24 (1,85-310,99) |
| Duración cirugía > 7 horas | 5 (83.3%) | 14 (42.4%) | 0,01 | 11,5 (1,8-111,5) |
| Tumores T3-T4 | 4 (66.6%) | 4 (12.1%) | 0,01 | 14,5 (1,97-106,44) |

Tabla 16. Variables clínicas asociadas con la aparición de ILQ y Odds Ratio calculada. ILQ: Infección del Lecho Quirúrgico. VCG: Vaciamiento Cervical Ganglionar. IC: Intervalo de Confianza.

3.6.- Relación de los valores de citoquinas estudiadas con la presencia de Infección del lecho quirúrgico

Se determinaron los valores de Interleuquinas en líquido de drenaje en los días +1 y +3 del postoperatorio, y se relacionaron con el desarrollo o no de la variable principal (ILQ o No ILQ). Debido a que los valores de las citoquinas se correspondían con una distribución no normal por dispersión de los datos, se calcularon las asociaciones estadísticas con la mediana y la amplitud intercuartílica. (Tabla 17)

| CITOQUINAS | Grupo (n) | Día +1 | | Día +3 | |
|---------------|-------------|-------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
| | | Mediana (AIC) | p Intergrupo | Mediana (AIC) | P Intergrupo |
| IL-1 β | No ILQ (33) | 40 (17.5-128) | 0,05 | 32 (14-83,25) | 0,016 |
| | ILQ (6) | 726,25 (127.75-1488,87) | | 827 (107.25-2060,12) | |
| IL-2 | No ILQ (33) | 6 (3.5-7.5) | 0,034 | 6 (5-7,5) | 0,006 |
| | ILQ (6) | 9.5 (6,25-16) | | 10 (8,5-17,7) | |
| IL-6 | No ILQ (33) | 5047 (3228,5-6064) | 0,088 | 2802 (1511,5-4711.2) | 0,032 |
| | ILQ (6) | 5548 (4662.62-8180) | | 4953,5 (3516.62-8151,25) | |
| IL-8 | No ILQ (33) | 3330,5 (1515-5782) | 0,755 | 2963 (1804-4986) | 0,004 |
| | ILQ (6) | 5198 (12.75-8101,75) | | 7835,75 (5666,75-9915,37) | |
| IL-10 | No ILQ (33) | 342 (179-781.5) | 0,077 | 252.5 (187-452) | 0,067 |
| | ILQ (6) | 811.25 (547,6-1049,37) | | 727,5 (224.5-1459,25) | |
| TNF- α | No ILQ (33) | 9 (6,25-11,75) | 0,001 | 10 (7-16.25) | 0,001 |
| | ILQ (6) | 25.5 (15.75-46,87) | | 78 (28-117,62) | |

Tabla 17: Niveles de Interleuquinas (IL) y Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF α) medidas en el líquido de drenaje postquirúrgico (pg/ml) en los días +1 y +3, y su asociación o no con la aparición de infección de lecho quirúrgico (ILQ). AIC: Amplitud Intercuartílica.

Como se aprecia en la Tabla 17, solamente la IL-1 β , IL-2 y el TNF α mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ILQ y no ILQ al día +1. Asimismo, al día +3 se obtuvo significación con todas las citoquinas estudiadas excepto la IL-10. Sin embargo, cuando se realizó la comparación intragrupos, tan solo IL-6 e IL-10 presentaron diferencias significativas entre los días +1 y +3, que se traduce en que en los pacientes con ILQ los niveles se mantienen estables en meseta, mientras que en No ILQ los niveles descienden (Figuras 27 y 28).

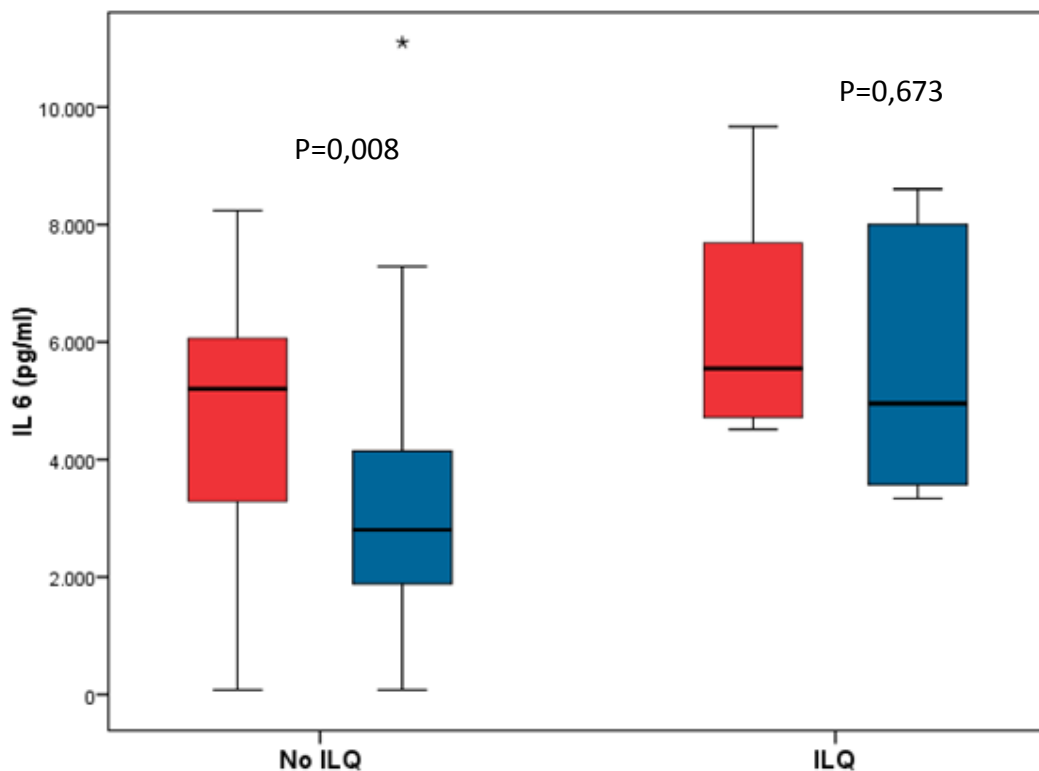


Figura 27: Valores de IL-6 expresados mediante la mediana y la amplitud intercuartílica. En rojo: Valores al día +1. En azul: Valores al día +3. Obsérvese la tendencia a la normalización de los valores en los pacientes que no padecieron una ILQ. ($p < 0.05$)

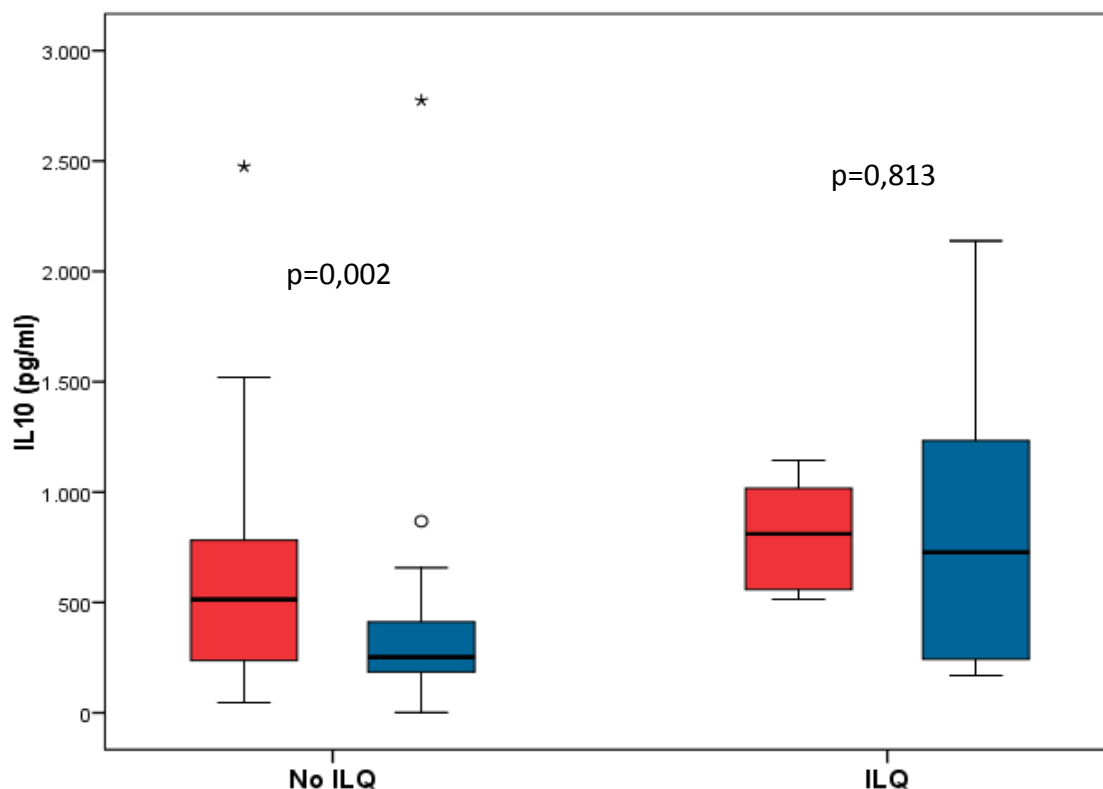


Figura 28: Valores de IL-10 expresados mediante la mediana y la amplitud intercuartílica. En rojo: Valores al día +1. En azul: Valores al día +3. Obsérvese la tendencia a la normalización de los valores en los pacientes que no padecieron una ILQ. ($p < 0.05$)

3.7.- Relación de los valores de metaloproteinasas estudiadas con la presencia de Infección del Lecho Quirúrgico.

Siguiendo la misma metodología, se determinaron los valores de Metaloproteinasas de la Matriz (MMP) en líquido de drenaje en los días +1 y +3 del postoperatorio, y se relacionaron con el desarrollo o no de la variable principal (ILQ o No ILQ). (Tabla 18)

| MMPs | Grupo (n) | Día +1 | p Intergrupo | Día +3 | P Intergrupo |
|-------|-------------|--------------------------|--------------|------------------------|--------------|
| | | Mediana (AIC) | | Mediana (AIC) | |
| MMP-1 | No ILQ (33) | 2157 (806,75-4295,7) | 0,755 | 5221 (3687-6953,5) | 0,246 |
| | ILQ (6) | 2854,5 (947-6230) | | 7040 (4385-9206,5) | |
| MMP-2 | No ILQ (33) | 1062 (820,25-1406) | 0,508 | 1448 (1293-1740,7) | 0,063 |
| | ILQ (6) | 957,25 (654,5-1140,75) | | 1040,7 (892,6-1491,25) | |
| MMP-3 | No ILQ (33) | 1322 (342-3086,5) | 0,124 | 3226 (2259,5-4023) | 0,929 |
| | ILQ (6) | 2902,7 (2098,87-3229,87) | | 3498 (2242,8-3790) | |

Tabla 18: Niveles de Metaloproteinasas de la Matriz (MMP) medidas en el líquido de drenaje postquirúrgico (pg/dl) en los días +1 y +3, y su asociación o no con la aparición de infección de lecho quirúrgico (ILQ).

Como puede apreciarse en la Tabla 18, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin ILQ ni al día +1 ni al día +3. En ambos grupos se produce un incremento en los valores de MMPs del día +1 al día +3, aunque no se alcanzó significación estadística.

3.8.- Determinación de Puntos de Corte mediante Curvas ROC

Se realizaron las curvas ROC, calculándose el área bajo la curva (AUC) para las citoquinas estudiadas en los días +1 y +3 (Tabla 19-20). En las figuras 29 y 30 se representan las ROC con un AUC>0.7 y p<0.05.

| Citoquinas Día +1 | AUC | p | Intervalo de confianza (95%) |
|-------------------------------|--------------|--------------|---------------------------------|
| IL-1 β | 0,753 | 0,050 | 0,39-1 |
| IL-2 | 0,773 | 0,036 | 0,56-0,99 |
| IL-6 | 0,677 | 0,173 | 0,461-0,892 |
| IL-8 | 0,54 | 0,755 | 0,2-0,88 |
| IL-10 | 0,73 | 0,077 | 0,567-0,893 |
| TNFα | 0,919 | 0,001 | 0,819-1 |
| MMP-1 | 0,54 | 0,755 | 0,249-0,832 |
| MMP-2 | 0,414 | 0,508 | 0,172-0,657 |
| MMP-3 | 0,699 | 0,124 | 0,542-0,857 |

Tabla 19: Cálculo del Área Bajo la Curva (AUC) para IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , MMP-1, MMP-2 y MMP-3 en el día +1.

| Citoquinas Día +3 | AUC | p | Intervalo de confianza (95%) |
|-------------------------------|--------------|--------------|---------------------------------|
| IL-1β | 0,833 | 0,01 | 0,61-1 |
| IL-2 | 0,846 | 0,008 | 0,724-0,968 |
| IL-6 | 0,771 | 0,037 | 0,609-0,933 |
| IL-8 | 0,875 | 0,004 | 0-1 |
| IL-10 | 0,729 | 0,078 | 0,477-0,981 |
| TNF α | 0,919 | 0,001 | 0-1 |
| MMP-1 | 0,635 | 0,298 | 0,389-0,882 |
| MMP-2 | 0,245 | 0,05 | 0,02-0,47 |
| MMP-3 | 0,474 | 0,841 | 0,255-0,693 |

Tabla 20: Cálculo del Área Bajo la Curva (AUC) para IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , MMP-1, MMP-2 y MMP-3 en el día +3.

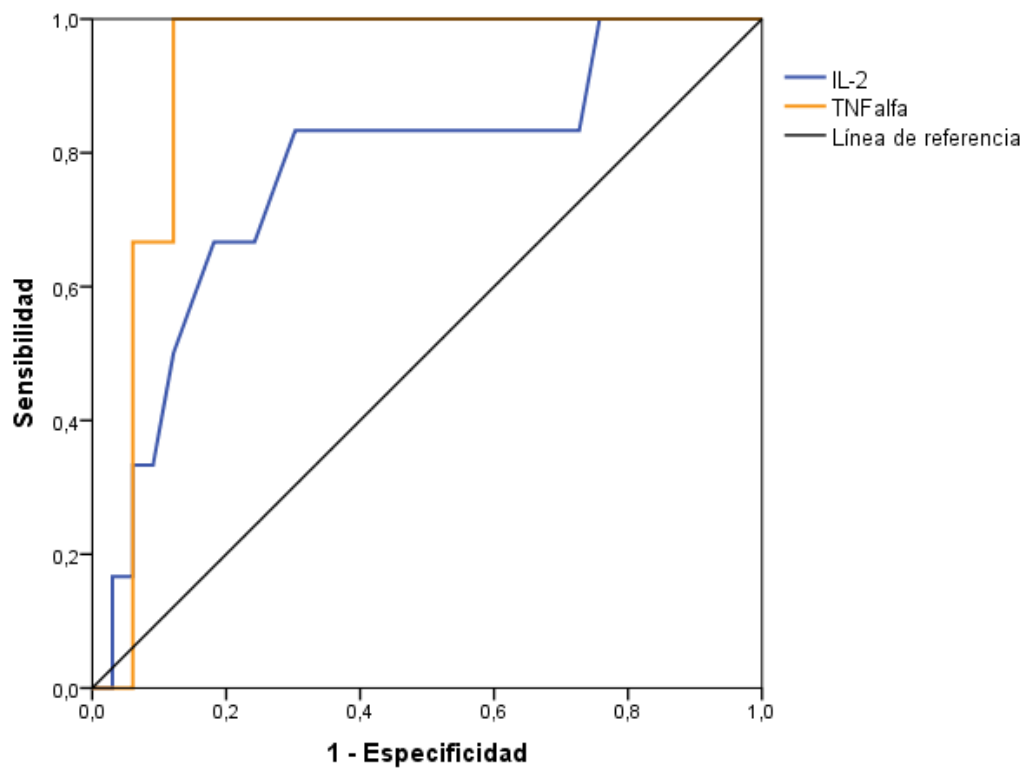


Figura 29: Curva ROC para IL-2 (AUC: 0.773; IC95%: 0.559-0.986) y TNF α (AUC: 0.919; IC95%: 0.819-1) en día +1.

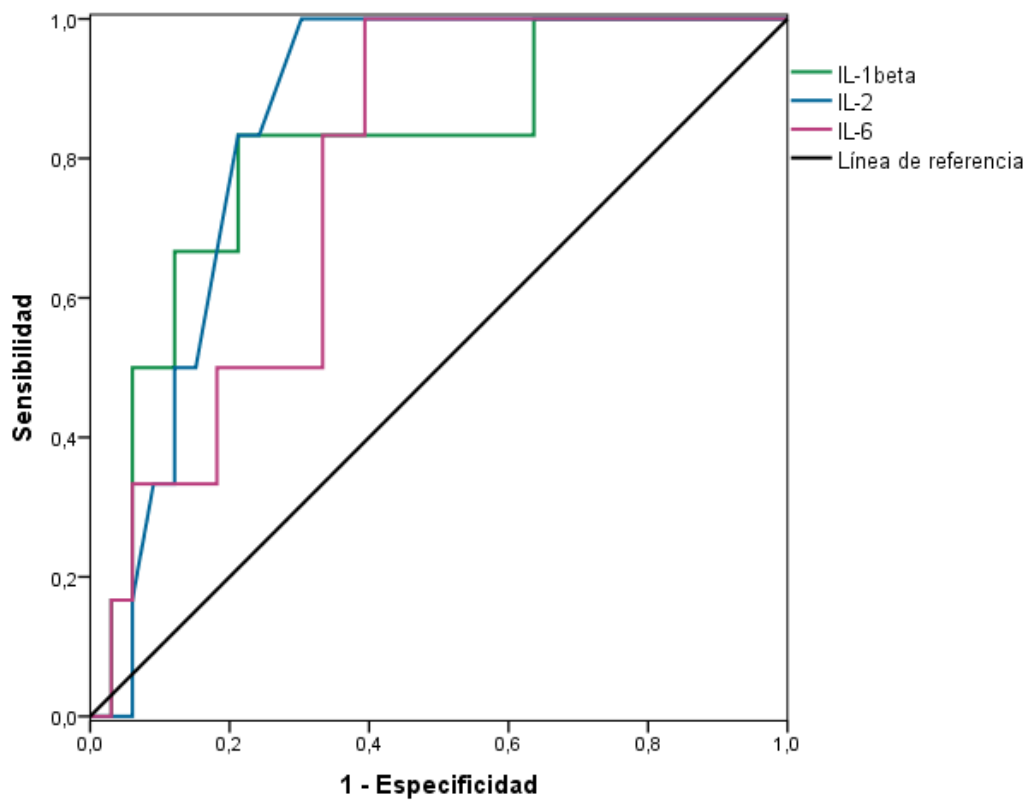


Figura 30 Curva ROC para IL-1 β (AUC: 0.5833 (IC95%: 0.610-1), IL-2 (AUC: 0.864; IC95%: 0.724-0.968) y IL-6 (AUC: 0.771; IC95%: 0.609-.0933) en día +3.

Se calcularon los puntos de corte para aquellas variables con AUC > 0,7 descritas anteriormente, obteniéndose sensibilidad, especificidad, VVP y VPN. En la tabla 21 se muestran los resultados.

| Punto de Corte | | Valor (pg/ml) | Sensibilidad (95% I.C.) | Especificidad (95% I.C.) | Valor Predictivo Positivo (VPP) | Valor Predictivo Negativo (VPN) |
|----------------|---------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Día +1 | IL-2 | 6,5 | 83,33 (45,18 - 100) | 69,7 (52,5 - 86,89) | 33,33 (6,14 - 60,52) | 95,83 (85,76 - 100) |
| | TNF- α | 14,5 | 100 (91,67 - 100) | 87,88 (75,23 - 100) | 60 (24,64 - 95,36) | 100 (98,28 - 100) |
| Día +3 | IL-1 β | 115 | 83,33 (45,18 - 100) | 78,79 (63,32 - 94,25) | 41,67 (9,61 - 73,73) | 96,3 (87,32 - 100) |
| | IL-2 | 6,5 | 100 (91,67 - 100) | 69,7 (52,5 - 86,89) | 37,5 (10,65 - 64,35) | 100 (97,83 - 100) |
| | IL-6 | 3300 | 100 (91,67 - 100) | 60,61 (42,42 - 78,79) | 31,58 (8,05 - 55,11) | 100 (97,5 - 100) |

Tabla 21: Valores de los puntos de corte (pg/ml) tomados para el diagnóstico de ILQ.

Se muestra la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

En función de los puntos de corte establecidos, se calculó el Odds Ratio mediante tabla de contingencia (Tabla 22).

| Punto de Corte | | No ILQ | ILQ | Odds Ratio (OR) |
|----------------|--------|--------|-----|----------------------------|
| IL-2 Día +1 | < 6,5 | 23 | 1 | OR: 11,5 (1,18-111,51) |
| | > 6,5 | 10 | 5 | |
| TNF-a Día +1 | < 14,5 | 29 | 0 | OR: 85,22 (4,06 – 1786,43) |
| | > 14,5 | 4 | 6 | |
| | | | | |
| IL-1b Día +3 | < 115 | 26 | 1 | OR: 18,57 (1,85-185,89) |
| | > 115 | 7 | 5 | |
| IL-2 Día +3 | < 6,5 | 23 | 0 | OR: 29,1 (1,49-565,46) |
| | >6,5 | 10 | 6 | |
| IL-6 Día +3 | < 3300 | 20 | 0 | OR: 19,74 (1,02-379,96) |
| | > 3300 | 13 | 6 | |

Tabla 22: Tabla de contingencia para el cálculo de la Odds Ratio (OR) en función a los puntos de corte establecidos para cada citoquina que que presentó un AUC > 0,7.

4.- Discusión

En este estudio piloto observacional prospectivo donde se han analizado los cultivos y las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias en el líquido de drenaje quirúrgico de 39 pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello sometidos a VCG, hemos observado que la incidencia de ILQ en nuestra cohorte es del 15%, así como que fueron factores de riesgo la reconstrucción con colgajos pediculados frente a microvascularizados para tamaño tumoral T3-T4, la duración de la intervención superior a 7 horas, la presencia de traqueotomía, y la realización de una disección bilateral del cuello. El cultivo negativo del drenaje al día +3 del postoperatorio, en nuestro estudio, predice la no aparición de ILQ con un valor predictivo negativo del 96.15%. De igual forma, se ha objetivado que existe una diferencia estadísticamente significativa en el patrón de expresión de citoquinas: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 y TNF- α en los días +1 y +3 del postoperatorio. Con respecto a la IL-10, no se obtuvo significación entre el grupo ILQ y el No ILQ. No obstante, la diferencia en los valores de IL-10 del día +1 al +3 sí mostró significación. Por otro lado, en este trabajo, el punto de corte de los valores óptimos en la curva ROC se obtuvo en el día +1 para TNF- α (>14.5 pg/ml) y en el día +3 para IL-1 β (>115 pg/ml). De todo ello se deduce que la valoración de los niveles de citoquinas en el drenaje quirúrgico cervical del carcinoma epidermoide durante el postoperatorio inmediato podría ser un método novedoso en el diagnóstico precoz de la ILQ, con la repercusión que ello conlleva.

Desde los años 90, la definición de infección del lecho quirúrgico (ILQ) ha sufrido muy pocas variaciones. Los criterios del CDC-1992 han servido de referente para elaborar la mayoría de estudios publicados sobre ILQ en las diferentes especialidades quirúrgicas. No obstante, ofrece una definición muy estricta, y con una gran variabilidad intra e interobservador. En la cirugía del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, la “infección incisional superficial” no altera el pronóstico vital del paciente ([Penel et al. 2004](#)). En la historia natural de la ILQ del VCG observamos que la infección no se expande a otros órganos o espacios, por lo que no ha sido contemplada en el presente trabajo. En consecuencia, nos hemos centrado en la “infección incisional profunda”, que es la que ha demostrado relacionarse con la mortalidad, morbilidad, e incremento en la estancia hospitalaria ([Karakida et al. 2010](#)). Asimismo, es causa de un importante aumento del coste asociado al proceso asistencial, en términos de uso de

medicamentos hospitalarios (fundamentalmente antimicrobianos) con coste elevado, la necesidad de reintervenciones, así como los costos indirectos por una baja laboral prolongada con una posible incapacidad asociada a las secuelas de la infección. Además supone un retraso considerable en el inicio de terapias adyuvantes a la cirugía en el tratamiento del carcinoma epidermoide, como son la radioterapia y la quimioterapia, que conlleva a un tratamiento insuficiente, directamente relacionado con la recidiva tumoral y la supervivencia (Penel et al. 2008). Existen otros criterios diagnósticos de la infección de la herida quirúrgica o de la ILQ. Lee (Lee et al. 2011) realizó un estudio de factores de riesgo de infección postoperatoria en 697 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, y emplea el criterio de CDC-1992 (Horan et al. 1992), así como los criterios de NNISS (Gaynes et al. 2001) y los de Johnson (Johnson et al 1984), encontrando diferentes prevalencias de infección en función del criterio seguido.

En el momento actual, el control de las infecciones relacionadas con los procesos asistenciales, entre las que se incluyen la ILQ, se considera como una prioridad en todos los grandes centros hospitalarios tanto en nuestro país como en todo el mundo. Es por ello por lo que los esfuerzos deben ir encaminados a poner las medidas necesarias para evitar que la ILQ se produzcan (esto es, promover la prevención primaria de la ILQ), y del mismo modo, tratar de identificar de forma precoz aquellas infecciones que surjan (es decir, prevención secundaria de las ILQ). Si bien, debido a las ampliamente difundidas medidas de asepsia y antisepsia, al uso de antibioterapia perioperatoria y al creciente interés por aspectos relacionados con el estado nutricional del pacientes, se consigue realizar de forma eficaz una prevención primaria de la ILQ, todavía no está descrito ningún sistema que permita identificar, estratificar y en definitiva “predecir” en base a parámetros mensurables, aquellos pacientes que van a desarrollar muy probablemente una ILQ. Carecemos, por tanto, de estrategias que nos permitan hacer una prevención secundaria en base a un diagnóstico precoz en la cirugía del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. No hemos encontrado estudios previos con los que comparar los resultados que hemos obtenido. La principal aplicabilidad clínica de este estudio es que en casos de cultivo negativo al día +3, los pacientes serían clasificados como de “bajo riesgo de ILQ”, y en consecuencia podrían ser dados de alta precozmente, evitar el uso innecesario de

antimicrobianos, y en consecuencia reducir los costes asociados a la hospitalización, como plantea (Lee et al. 2013).

En ésta muestra, la edad de los pacientes no supuso un factor de riesgo para la aparición de ILQ (figura 18 y tabla 14). No obstante, se ha descubierto que la edad y el riesgo de ILQ se relacionan de forma lineal. Algunos de los hechos que han justificado éste fenómeno son (Turrentine et al. 2006): débil respuesta inmunológica a las infecciones, mayor tendencia a la malnutrición, amplia incidencia de enfermedades intercurrentes y enlentecimiento en la cicatrización tisular. En nuestra experiencia, la edad no constituye un marcador de riesgo independiente, aunque sí lo son las comorbilidades asociadas a la edad. En un estudio sobre 376 pacientes mayores de 65 años intervenidos de carcinoma de cavidad oral, se objetivó que sobre ésta muestra, los factores de riesgo que se asocian con mayor significación a la aparición de ILQ son la reconstrucción con colgajo de músculo pectoral mayor o colgajos microvasculares ($p<0.001$), la duración de la cirugía ($p=0.003$), la diabetes ($p<0.001$), el IMC ($p=0.008$) y el ASA score ($p=0.012$), concluyendo que en pacientes mayores de 65 años debemos hacer una adecuada valoración preoperatoria de dichos factores para hacer una prevención más efectiva del riesgo de ILQ (Ma et al. 2012). En nuestro estudio, la edad se presentó como una variable muy homogénea, por lo que el análisis por subgrupos de edad resultaría inapropiado.

El género de los pacientes, por su parte, no estuvo asociado con la aparición de ILQ ($p=0.15$). En la revisión bibliográfica realizada se han encontrado pocos artículos específicos que relacionen el sexo del paciente con un mayor riesgo de desarrollo de ILQ. No obstante, en la mayoría de trabajos publicados, dado que la incidencia de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello es mayor en varones, por consecuencia, el número de casos de ILQ es mayor en el género masculino. Así, un estudio sobre 491 pacientes con carcinoma epidermoide oral, la incidencia en varones fue del 97.8% y se diagnosticaron ILQ en 165 pacientes (33.6%) (Hsing et al. 2011). Sin embargo, el estudio de Penel (Penel et al. 2005) observó una asociación estadísticamente significativa entre el género masculino y la infección de la herida quirúrgica ($p=0.03$) aunque no puede ser comparada con nuestro estudio dado que el autor no emplea el criterio estándar de definición de ILQ por el CDC-1992, sino que emplea los criterios de Johnson que definen la infección de herida quirúrgica por la presencia de drenaje

purulento o de una fístula orocutánea o faringocutánea con independencia de la etiología. En este sentido, también se han empleado los criterios de Johnson en el diagnóstico de infección de la herida quirúrgica, encontrando asociación estadísticamente significativa con el género masculino ($p=0.001$) (Belusic-Gobic et al. 2007, Sanabria et al. 2008). Por el contrario, nuestros resultados están en consonancia con los de Ogihara (Ogihara et al. 2009), que no encontró asociación entre ILQ y género ($p=0.2$) aun empleando los citados criterios de Johnson, y con Sato (Sato et al. 2011).

La localización tumoral no supuso un factor de riesgo para el desarrollo de ILQ en nuestra muestra ($p=0.08$). La localización del tumor dentro del territorio de la cabeza y el cuello no ha sido identificada como factor de riesgo para una estancia hospitalaria prolongada (Penel et al. 2008). Otros autores (Lee et al. 2011) consideran que la localización en cavidad oral supone un riesgo incrementado de padecer una ILQ en comparación con otros territorios de la cabeza y el cuello, con una OR=6.060 (1.209-30.378, 95% IC, $p=0.028$). En un estudio sobre factores predictores de fístula tras reconstrucción con colgajo radial microvascularizado, concluyeron que la localización del tumor primario en hipofaringe se asociaba con la aparición de dicha complicación (Joo et al. 2010). La localización en hipofaringe también se ha asociado con un mayor riesgo de ILQ por Penel con gran significación estadística ($p=0.003$) (Penel et al. 2005). No obstante, ninguno de los pacientes de nuestro estudio presentó un tumor primario localizado en hipofaringe. En el estudio de Belusic-Gobic no se consiguió significación estadística, aunque estuvo próxima ($p=0.053$) entre la localización del tumor primario en la encía mandibular y en la base de la lengua (Belusic-Gobic et al. 2007).

Los pacientes incluidos en éste trabajo han sido tratados siguiendo las recomendaciones de la NCCN en relación a los tumores de la cabeza y el cuello (Pfister et al. 2000). El tamaño tumoral, referido a la escala TNM (Tabla 4) ha sido agrupado en el presente trabajo en tumores T1-T2 y tumores T3-T4 para el cálculo estadístico. En tumores considerados pequeños (tamaño tumoral T1 y T2), la reconstrucción postquirúrgica del defecto se realiza mediante colgajos locorreregionales, obteniendo resultados óptimos en términos de funcionalidad y estética (Holom et al. 2013). En pacientes con tumores considerados grandes (T3 y T4), la extensión del tumor determina la magnitud de la cirugía y su duración (Ogihara et al. 2009), y la reconstrucción debe aportar un mayor volumen de tejidos. Por tanto, empleamos los

colgajos pediculados (como el colgajo de Pectoral Mayor, colgajo de músculo Temporal y colgajo cervicotorácico) y los colgajos microvasculares (colgajo anterolateral de muslo (ALT), el colgajo sural medial y el colgajo osteocutáneo de peroné) (Horn et al. 2013, Kekatpure et al. 2013). De forma rutinaria, la elección del tipo de colgajo a emplear en estos casos viene dada por la situación clínica del paciente, el área del defecto post-resección oncológica, el riesgo anestésico y la experiencia del cirujano. En algunos trabajos revisados, la reconstrucción con colgajos microvascularizados se asocia con mayor riesgo de ILQ, como es el caso de (Hirakawa et al. 2013) (Odds Ratio para microvascular de desarrollar ILQ=1.81 (1.04-3.17, p=0.04). En nuestra muestra, el tamaño tumoral pequeño (T1-T2) tiene asociación estadísticamente significativa con un postoperatorio sin infección, mientras que el tamaño tumoral T3-T4 muestra asociación estadística con la aparición de ILQ (OR=14,5 (1,97-106,44), p=0.01). Nuestros resultados están en consonancia con otros autores, que también encontraron significación al comprar estadíos T3-T4 con la incidencia de ILQ (p=0.0165) (Belusic-Gobic et al. 2007), (p=0.0284) (Ogihara et al. 2009), (p=0.021) (Lee et al. 2011), (p<0.050) (Sato et al. 2011). Hirakawa considera que el tamaño tumoral T1-T2-T3 supone un factor protector con respecto a T4 frente a la ILQ, con una OR=0.57 (0.33-0.97, p<0.05) (Hirakawa et al. 2013). Sin embargo, y a pesar del tamaño tumoral hemos observado que el riesgo de padecer una ILQ es mayor si la reconstrucción de un defecto T3-T4 se realiza mediante colgajos pediculados en lugar de con colgajos microvascularizados, con una OR=24 (CI: 1.85-310.99). Algunos autores consideran el tamaño T3-T4 como no asociado estadísticamente con la ILQ a pesar de tener una significación muy baja (p=0.06) (Penel et al. 2005). Un análisis de los factores de riesgo para la aparición de ILQ observó que la pérdida de sangre, la quimioterapia previa y el tipo de reconstrucción realizada eran las variables que más contribuían al desarrollo de infección (Kamizono et al. 2014). El tamaño tumoral, no obstante, no se consideró como factor de riesgo de fistula en las reconstrucciones microvasculares con colgajo radial tras cirugía del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (p=0.772) (Joo et al. 2010).

Se ha observado que las cirugías con duraciones más largas presentaban un riesgo de colonización del lecho quirúrgico mayor (Cunha et al. 2012), que a su vez influye en la aparición de ILQ. En nuestro estudio, la duración de la cirugía fue de media 2 horas superior en pacientes con ILQ que en los No ILQ. Hemos apreciado que

la duración de la cirugía superior a 7 horas supone un riesgo para el desarrollo de ILQ hasta 11.5 veces superior a las cirugías con duraciones inferiores a 7 horas. En su artículo, Man observó en 273 VCG sin comunicación con la cavidad oral la asociación de la ILQ con la duración de la cirugía, hallando una Odds Ratio de 1.35 por cada hora adicional de cirugía sobre la media estimada para cada procedimiento (Man et al. 2011). Un estudio prospectivo sobre las ventajas del uso del bisturí harmónico en el VCG concluye que un menor tiempo operatorio está asociado con una menor formación de seromas y con una mejor cicatrización de los tejidos en el postoperatorio (Kos et al. 2007). La duración de la cirugía > 220 minutos se asoció con una estancia hospitalaria prolongada en un estudio sobre los factores que determinan la estancia hospitalaria en cirugía oncológica de cabeza y cuello (RR)=1.37 (1.22-1.56)) (Penel et al. 2008). Sato observó que el tiempo quirúrgico medio en minutos en pacientes con ILQ fue de 391' (34'-949') frente a 125' (25'- 1220'), con significación estadística (p=0.01) (Sato et al. 2011).

La realización de traqueostomía es un factor de riesgo independiente previamente estudiado para el desarrollo de ILQ tras la cirugía del carcinoma epidermoide oral (Coskun et al. 2000, Penel et al. 2001, Belusic-Gobic et al. 2007, Ogihara et al. 2009, Sato et al. 2009) tal como lo fue en nuestro estudio. En los citados trabajos se justifica esta asociación por la indefectible y constante colonización del lecho quirúrgico con la flora de la vía aérea superior, así como a la aparición de un cierto grado de inmunosupresión relativa a consecuencia de la pérdida de las barreras fisiológicas al paso del aire.

La realización de VCG bilateral en nuestros pacientes se ha asociado con un riesgo aumentado de desarrollar ILQ, con OR= 14.5 (IC 95%: 1.97-106.44, p=0.010). Este incremento del riesgo se debe en nuestra opinión a varios factores. En primer lugar, la realización de un VCG bilateral conlleva más tiempo operatorio, que es un factor de riesgo independiente como ya se ha comentado con anterioridad. En segundo lugar, implica una mayor área de cicatrización, por lo que la posibilidad de que se creen biofilms bacterianos residuales es mayor. En tercer lugar, los pacientes sometidos a VCG bilateral en el 100% de los casos se les realizó una traqueotomía perioperatoria, que también ha sido hallada factor de riesgo para el desarrollo de ILQ. Nuestros resultados están en consonancia con otros autores (Sanabria et al. 2008, Magrin et al.

2000, Coskun et al. 2000, De Melo et al. 2001). Según Kerawala, en VCG bilaterales se describe una mayor morbilidad y mortalidad, y se describen mayores tasas de ILQ, fístulas, así como otras complicaciones como el edema e inflamación facial, especialmente cuando se han de ligar ambas venas yugulares internas. La presión intracraneal (PIC) puede aumentar en estos casos, dando lugar al Reflejo de Cushing (PIC elevada, e hipertensión sistémica, causados por la ligadura de ambas venas yugulares internas) (Kerawala et al. 2010). No obstante Joo observó que no el VCG bilateral no supuso un riesgo aumentado frente al unilateral en el desarrollo de fistulas tras reconstrucción con colgajo radial (Joo et al. 2010). Nuestros resultados están en desacuerdo con los de otros autores (Belusic-Gobic et al. 2007, Hirakawa et al. 2013) que no encontraron una mayor asociación estadística entre el VCG bilateral y el unilateral con la aparición de ILQ.

La Diabetes no se consideró factor de riesgo en nuestra muestra. Otros trabajos (Belusic-Gobic et al. 2007, Sanabria et al. 2008, Sepehr et al. 2009, Ogihara et al. 2009, Sato et al. 2011, Cunha et al. 2012, Hirakawa et al. 2013, Kamizono et al. 2014) corroboran nuestros resultados. En este sentido, Goranovic realizó un estudio de la influencia de la hiperglucemia inducida por el estrés quirúrgico y la diabetes en la aparición de ILQ, concluyendo que no encontraron relación estadísticamente significativa entre ambas (Goranovic et al. 2014). Otros autores (Penel et al. 2008) estudiaron que la diabetes no se considera un factor de riesgo para una estancia hospitalaria prolongada. No obstante otros autores (Joo et al. 2010) han observado su asociación con el riesgo de desarrollar fístulas tras la reconstrucción con colgajos microvasculares de radial, con una OR=5.4 (1.00-27.60, p=0.038). Otros autores (Lee et al. 2011, Lin et al. 2012) observaron que la DM preoperatoria fue la única comorbilidad que se asociaba con la ILQ en pacientes sometidos a cirugía oncológica mayor de cabeza y cuello en un análisis univariante (p=0.002).

La Estancia Hospitalaria es un parámetro de gestión sanitaria muy útil para estimar los costes de un procedimiento médico. En los pacientes que desarrollaron ILQ, la estancia media fue casi 2 semanas superior a la de los pacientes No ILQ, lo que representa un enorme coste directo e indirecto. La posibilidad de discriminar entre aquellos pacientes en riesgo de padecer ILQ permitirá una mejor asignación de recursos a aquellos enfermos que lo precisen. En un estudio (Penel et al. 2008) sobre los factores

que determinan la estancia hospitalaria en cirugía oncológica de cabeza y cuello se encontró que las variables que se asociaban con mayor significación fueron: Clasificación ASA>3 (Riesgo Relativo (RR)=1.62 (1.23-1.99)), Duración de la cirugía > 220 minutos (RR)=1.37 (1.22-1.56)), ILQ (RR=2.09 (2.02-2.54)), ILQ producida por patógeno multirresistente (RR=2.92 (2.78-3.77)) y Neumonía Postoperatoria (RR=2.09 (1.78-2.81)).

El valor que en la literatura tiene la realización de cultivos rutinarios del líquido de drenaje postquirúrgico es controvertido. En ocasiones, los cultivos cualitativos (como los empleados en el presente estudio) son útiles para confirmar la sospecha clínica de ILQ, a pesar de que los signos y síntomas del paciente son los que mayor peso tienen a la hora de establecer el diagnóstico. Existe una evidencia creciente acerca de que los resultados obtenidos de un cultivo por escobillado tienen una rentabilidad diagnóstica similar a la obtenida tras cultivos de biopsias del tejido infectado ([Hill et al. 2007](#), [Dow et al. 2003](#)). La presencia de un cultivo positivo del líquido de drenaje postquirúrgico no implica la presencia de una ILQ. En las heridas con cicatrización retardada, encontramos una alteración en el balance entre la flora contaminante de la herida y los mecanismos defensivos del huésped. Ésta interacción entre el microorganismo y el huésped se ha tratado de dividir en varios estadios, que aparecen reflejados en la figura 31.

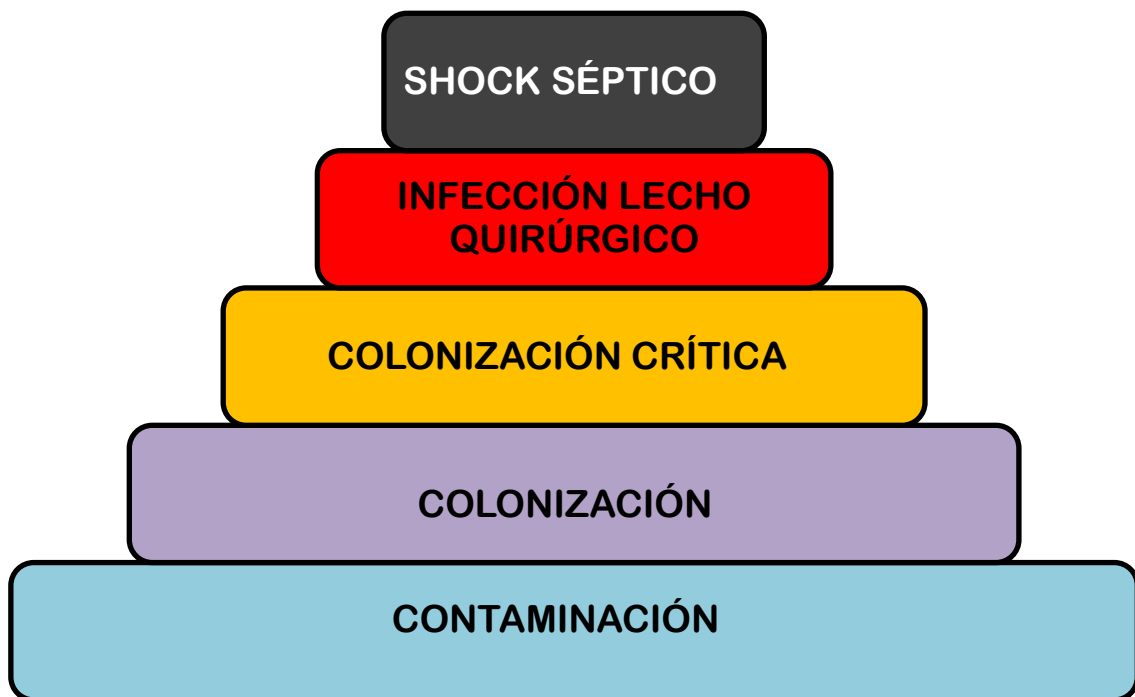


Figura 31: Diferentes etapas solapadas de interacción entre microorganismo y huésped en el contexto de la infección del lecho quirúrgico (ILQ).

El término de contaminación de la herida quirúrgica hace referencia a la presencia de colonias bacterianas sin actividad replicativa. El cultivo microbiológico de dichas heridas en ocasiones debido al poco número de microorganismos, al escaso crecimiento de los mismos, o a la baja sensibilidad de los sistemas habituales de diagnóstico microbiológico, puede dar lugar a la aparición de falsos negativos ([Davies et al. 2001](#)). El término de colonización bacteriana supone la presencia de microorganismos capaces de replicarse en el espesor de la herida pero sin causar daño tisular. La colonización aislada no retrasa los procesos de cicatrización tisular. Existe un estadio intermedio entre la colonización y la ILQ, denominado “colonización crítica”, en la que el lecho de granulación está localmente infectado, pero no hay invasión bacteriana de los tejidos ni aparecen los clásicos signos de la ILQ (supuración, enrojecimiento de los bordes de la herida, dolor local), siendo el retardo en la cicatrización el único signo clínico ([Schultz et al. 2003](#)). El Shock Séptico es la forma más grave, aunque menos frecuente, en la que puede terminar una ILQ, y no se aborda en el presente trabajo.

El paso de la colonización que podríamos considerar “habitual” a la “colonización crítica” no puede medirse de forma cuantitativa, sino cualitativa. Se ha intentado establecer un punto de corte en 10^5 bacterias por gramo de tejido por debajo del cual la cicatrización se lleva a cabo de forma normal, y por encima del mismo, la probabilidad de ILQ es significativamente mayor (Bowler et al. 2003). No obstante éste método cuantitativo tiene numerosas deficiencias. En primer lugar no contempla la susceptibilidad individual del huésped a la infección (estado inmunológico, nutricional, edad, comorbilidades). En segundo lugar, tampoco hace distinciones entre el tipo de microorganismo presente en la herida. Así, el *Streptococcus* beta-hemolítico causa infección con un número de colonias por gramo de tejido significativamente menor que otros patógenos. Debido a los datos expuestos antes, y a que la rentabilidad diagnóstica del cultivo cuantitativo no es superior a la del cultivo cualitativo convencional, en nuestro estudio hemos empleado el método cualitativo.

En un ensayo clínico aleatorizado sobre colonización e ILQ en líquido de drenaje tras cirugía oncológica de mama, con vaciamiento axilar ganglionar, sólo 6 pacientes entre 100 estudiados desarrollaron una ILQ, mientras que 44 de los 100 presentaron una colonización del lecho quirúrgico. Ninguna ILQ apareció en pacientes con cultivos negativos (Degnin et al. 2013). A pesar de que pudiera darse el caso de encontrar un cultivo “falso negativo”, parece obvio que la ILQ aparecerá en pacientes que hayan tenido un cultivo positivo. En nuestro trabajo existen diferencias estadísticamente significativas entre pacientes ILQ y No ILQ en relación a tener un cultivo positivo en el líquido de drenaje. Ninguno de nuestros pacientes con cultivos negativos desarrolló ILQ a lo largo del postoperatorio. A raíz del presente trabajo se ha puesto en valor la capacidad para discriminar pacientes con menor riesgo de desarrollar ILQ mediante el cultivo rutinario del líquido de drenaje, con un valor predictivo negativo de 96.15% .

La flora que se encuentra de forma habitual en los cultivos de heridas quirúrgicas, tanto infectadas como no, es variado y diversos estudios revelan un predominio de flora mixta, con tendencia a encontrar especies aeróbicas. Según Edwards, los géneros más frecuentemente aislados en las heridas crónicas son *Staphylococcus*, *Pseudomona* y *Streptococcus*, incluyendo anaerobios tipo

Peptostreptococcus especialmente en las zonas próximas a la vía aereodigestiva alta (Edwards et al. 2004). En el estudio de Penel (Penel et al. 2001), se analizaron un total de 165 intervenciones quirúrgicas mayores en casos de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. En 60 heridas que mostraron signos de infección se tomaron cultivos rutinarios donde en la mayoría de ellos se apreció una flora polimicrobiana. El agente causal más representativo fue la *Escherichia coli* (14 casos), *Staphylococcus coagulasa* negativos (9 casos), *Streptococcus* no hemolíticos (7 casos), y *Staphylococcus aureus* (6 casos). Del total, 48 cultivos (44%) fueron bacterias aeróbicas gram negativas, n=39 cultivos (35%) fueron cocos aeróbicos gram positivos, y n=18 (16%) flora anaeróbica. Estudios en población anciana con carcinoma de cavidad oral (Ma et al. 2012), se reflejan un predominio de aerobios gram negativos (63,5%), aerobios gram positivos (41,1%) y hongos (2,4%). En los se cultivos aislaron los siguientes patógenos: *Staphylococcus aureus* (20,7%), *Klebsiella pneumoniae* (18,4%), *Pseudomona aeruginosa* (16,1%), *Staphylococcus aureus* meticilín resistente (15%), *Enterobacter cloacae* (10,3%) y *Acinetobacter baumannii* (9,2%). En otro estudio (Hirakawa et al. 2013) sobre factores de riesgo de ILQ en 277 pacientes consecutivos sometidos a cirugía oncológica limpia-contaminada de cabeza y cuello, se aislaron *Bacteroides spp* como microorganismo más frecuente (24.38%), seguido de *Streptococcus spp* (20.24%), *Staphylococcus spp* (16.52%), *Enterobacter spp* (10.33%), *Corynebacterium spp* (6.61%), y *Pseudomona spp* (5.78%), como microorganismos más prevalentes en los exudados cultivados. En un estudio de sobre 100 pacientes sometidos a cirugía ablativa de carcinoma epidermoide oral posteriormente reconstruidos mediante microcirugía, se diagnosticaron un 21% de ILQ, causadas por *Staphylococcus aureus* (incluyendo MRSA) en un 50% de los cultivos del exudado, mientras que *Pseudomona aeruginosa* sólo suponía el 6.25% (Cloke et al. 2004). Según Owens (Owens et al. 2008), el patógeno más frecuente en la ILQ de cabeza y cuello es el *Staphylococcus aureus*, seguido de *Streptococcus* beta hemolíticos y anaerobios orales tipo *Peptostreptococcus spp*, y justifica un creciente aumento en el número de ILQ por MRSA debido a un uso desmesurado de antibióticos de amplio espectro y a la creación de resistencias antimicrobianas tanto intra como extrahospitalario. En nuestra muestra, las ILQ aparecieron en pacientes en cuyos cultivos se aislaron microorganismos no considerados flora habitual en el territorio de la cabeza y el cuello, tales como *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente (MRSA), y *Enterobacter cloacae*. Estos resultados están en consonancia con la literatura revisada.

La medición de los niveles de citoquinas en el líquido de drenaje postquirúrgico es eficaz para predecir complicaciones postoperatorias varios días antes de que se manifiesten clínicamente. Salgado observó que un incremento en los niveles de IL-1 β y IL-6 en el líquido de drenaje postoperatorio al día +3 tras una cirugía bariátrica se asociaba con complicaciones infecciosas (Salgado et al. 2009). En cirugía colorrectal, se ha observado que las alteraciones en el día +3 de IL-1 β , IL-6 y TNF α medidos en el líquido de drenaje postquirúrgico predecían la aparición de peritonitis postoperatoria entre 3 y 5 días antes de que clínicamente se manifestaran (Yamamoto et al. 2011).

La familia de la Interleuquina 1 (IL-1) juega un papel fundamental tanto en los procesos inflamatorios como en la defensa del huésped. De entre todos los miembros de la familia, la IL-1 α y la IL-1 β son las citoquinas proinflamatorias mejor estudiadas. Ambas son sintetizadas como proteínas precursoras (pro- IL-1 α y pro- IL-1 β) por diversos tipos celulares. La pro- IL-1 α es una proteína biológicamente activa aunque precisa ser activada por una Calpaína para generar una molécula de menor tamaño. Por su parte, la pro- IL-1 β es biológicamente inactiva y requiere la participación de la Caspasa-1 para activarse. Mientras que la IL-1 α permanece unida a la membrana celular, la IL-1 β es secretada al medio extracelular, representando la forma predominante de IL-1 circulante en los fluidos corporales (Dinarello et al. 2011). En nuestro trabajo, basándonos en este principio, la IL-1 que hemos recogido en el líquido de drenaje postquirúrgico es la IL-1 β . Como mediador de la respuesta inflamatoria, la IL-1 β juega un papel fundamental en la reparación del tejido dañado así como en la defensa del organismo frente a los microorganismos patógenos. Ante una situación de daño tisular, como podría considerarse la cirugía realizada a nuestros pacientes, la IL-1 β se libera tanto de forma local por las células endoteliales como de forma sistémica por médula ósea, ejerciendo sus acciones tanto en la infiltración celular como en la movilización de neutrófilos (Allantaz et al. 2011).

Parece lógica la tendencia de la IL-1 β que se observa en los pacientes que desarrollaron ILQ, dados los antecedentes nombrados. La presencia de una inflamación continuada en el sitio de la cirugía por una ILQ implica que los niveles de IL-1 β se mantengan más altos que en pacientes que no desarrollarán esa complicación. La capacidad diagnóstica de IL-1 β es mayor al día +3 donde con un valor de corte > 115

pg/ml se consigue una sensibilidad de 83% y una especificidad de 79%, siendo 18,57 veces más probable que un paciente desarrolle ILQ si al día +3 sobrepasa este punto de corte. Según otros autores, la IL-1 β en líquido cefalorraquídeo se consideró como la determinación con mayor rendimiento diagnóstico para determinar la infección de un shunt ventriculoperitoneal, con 60% de sensibilidad, 100% de especificidad y 94% de eficiencia diagnóstica, con un valor medio en infectados de 20 pg/ml medidos al ingreso ([Asi-Bautista et al. 1997](#)). En el diagnóstico de peritonitis postquirúrgica mediante el análisis del líquido de drenaje, se encontraron niveles de IL-1 β significativamente mayores en los pacientes con ese tipo de ILQ, con valores medios en torno a 120 pg/ml, frente a valores en sanos cercanos a 90 pg/ml ($p=0.001$) ([Yamamoto et al. 2011](#)). La determinación de IL-1 β en líquido de drenaje peritoneal tras cirugía bariátrica permitió un diagnóstico de complicaciones infecciosas más precoz que la alteración de la fórmula leucocitaria y que la aparición de signos y síntomas clínicos de infección ([Salgado et al. 2009](#)). No obstante, otros autores no observaron significación estadística entre niveles elevados de IL-1 β en el líquido de drenaje postquirúrgico tras artroplastia de rodilla y la aparición de fiebre postoperatoria ([Andres et al. 2003](#)). No hemos encontrado otras referencias en trabajos publicados anteriormente en el territorio de la cabeza y el cuello que nos permitan corroborar nuestros resultados.

La IL-2 mostró una tendencia al alza en aquellos pacientes que sufrieron ILQ, con significación estadística, que se hizo patente desde el día +1. Los valores tanto en sanos como en ILQ fueron muy homogéneos. Decker realizó mediciones en líquido de drenaje postoperatorio y en sangre periférica de interleuquinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-13), TNF α y elementos celulares de la serie blanca, en pacientes intervenidos de cirugía abdominal. En su estudio se concluyó que en los días +1 y +2 del postoperatorio se apreció un incremento en la expresión de ILs y TNF α en el líquido de drenaje peritoneal en comparación con la sangre, y además con valores crecientes a lo largo de los días ($p<0.05$). Concluye que dicha determinación en líquido de drenaje ofrece la posibilidad de conocer exactamente los procesos que acontecen tras el trauma quirúrgico, pudiendo emplearse para el diagnóstico de complicaciones ([Decker et al. 2005](#)). En la revisión de la literatura realizada, no hemos encontrado ningún otro trabajo clínico publicado hasta la fecha que nos permita comparar nuestros resultados. A pesar de ello, ciertos estudios sobre ratas ponen de manifiesto la tendencia de IL-2 a elevarse tras un traumatismo o una herida, estando en consonancia con nuestros hallazgos ([Wang et al. 2003](#)). Valores

de IL-2 superiores a 6.5 pg/ml tanto en día +1 como en día +3 se asocia con el desarrollo de ILQ con una Odds Ratio alta (11.5 y 29.1 respectivamente). No obstante, la amplitud del rango de dicha OR debida a la variabilidad de expresión de IL-2 tanto en sanos como en enfermos, hace que no se deba emplear como único predictor.

La Interleuquina-6 (IL-6) es un marcador de fase aguda precoz que se eleva rápidamente tras el daño tisular. Sin embargo, una elevación mantenida a lo largo del tiempo se asocia con infección tisular. En ausencia de infección, traumatismo o cirugía, los valores de IL-6 son de 1pg/mL ([Schmidt et al. 2007](#)). Habitualmente se elevan en las primeras 12 horas tras la cirugía, se obtiene una estabilización a lo largo de las primeras 24 horas, para posteriormente decrecer. Andres observó un incremento significativo de IL-6 en el líquido de drenaje postquirúrgico tras artroplastia de rodilla, y lo relacionó con la aparición de fiebre postoperatoria en las primeras 48 horas ([Andres et al. 2003](#)). Otros autores consideran que unos niveles de IL-6 elevados más allá de las primeras 24 horas de la cirugía son indicativos de trauma tisular severa en la cirugía oncológica de la mama ([Yilmaz et al. 2011](#)). En esa línea, la presencia de niveles persistentemente elevados en las 72 horas siguientes a una fractura abierta, son altamente indicativos de infección del lecho ([Douraiswami et al. 2012](#)). En nuestro estudio, los pacientes que no desarrollaron ILQ experimentaron una tendencia decreciente en sus niveles de IL-6 desde el día +1 al día +3, lo cuál refleja la evolución esperable de ésta citoquina proinflamatoria. Sin embargo, los pacientes con ILQ mostraron valores persistentemente elevados, con una tendencia en meseta (Figura 27). Éste hecho puede ser explicado por la respuesta inflamatoria persistente que acompaña a las fases precoces de una infección, estando en consonancia con la literatura. Basándose en estos principios anteriormente descritos, un reciente estudio ha empleado IL-6 en exudado de heridas crónicas como marcador de evolución de tratamiento, observándose en un estudio prospectivo de 20 pacientes con heridas crónicas tratados con desbridamiento y terapia de presión negativa, como tras 13 días de tratamiento (rango 5-20 días) se consiguió una disminución en los niveles basales de IL-6 de 44,1 pg/mL a 8,6 pg/mL ($p<0.001$) independientemente de la leucocitosis en sangre periférica y el cultivo positivo del exudado ([Liu et al. 2014](#)). En nuestro estudio, se tomaron los niveles de IL-6 superiores a 3300 pg/ml como punto de corte para el diagnóstico al día +3, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 60,61%.

El papel biológico de la Interleuquina-8 (IL-8) es el de atraer al lecho de la herida a células inflamatorias para iniciar el proceso de cicatrización. Los niveles de IL-8 están estimulados por diferentes factores, como la IL-1, la hipoxia tisular y los fenómenos de isquemia-reperfusión ([Nikolic-Heitzler et al. 2006](#)). Por su parte, la IL-8 estimula tanto a TNF α como a la molécula de adhesión intercelular soluble tipo 1 (sICAM-1), y juega un papel importante en el inicio de la angiogénesis. En nuestro estudio, los niveles permanecieron casi constantes en los pacientes No ILQ, mostrando una tendencia en meseta que traduce un proceso de cicatrización normal. En cambio, en los pacientes ILQ, los niveles significativamente elevados en el día +3 reflejan un aumento en la atracción al lecho quirúrgico de células inflamatorias, en la degranulación de neutrófilos, y en la permeabilidad capilar como principal evento en la neoangiogénesis, lo que conlleva directamente a una fase inflamatoria prolongada y a un retardo en definitiva en el proceso de cicatrización. Otros autores ([Sun et al. 2010](#)) demostraron en un modelo animal como los niveles de IL-8 entre otras citoquinas estaban asociados con un incremento en la formación de colágeno, que es un hito fundamental en la fase proliferativa de la cicatrización, que acontece a partir del tercer día. No se pudo obtener valor de corte para IL-8 a pesar de tener un AUC de 0,875 al día +3, debido a la gran amplitud de los límites del intervalo de confianza. Consideramos que nuestros hallazgos están en consonancia con la literatura revisada, si bien, la falta de trabajos específicos que contemplen la función de IL-8 en la cicatrización y la infección nos limita la discusión.

Por su parte, la Interleuquina-10 (IL-10) está producida por los linfocitos T activados, por monocitos y mastocitos, así como por queratinocitos y otras células epiteliales. Tiene un efecto antiinflamatorio bien conocido ([Mosser et al. 2008](#)). Los niveles plasmáticos de IL-10 se elevan precozmente tras una cirugía mayor ([Kato et al. 1998](#)). Sun et al. demostraron en un modelo animal como los niveles disminuidos de IL-10, conjunto con niveles aumentados de IL-6 y IL-8 estaban asociados con un incremento en la formación de colágeno, que es un hito fundamental en la fase proliferativa de la cicatrización, que acontece a partir del tercer día ([Sun et al. 2010](#)). Perenteau estudiaron la sobreexpresión en las heridas dérmicas en ratones y su asociación con el retardo en la cicatrización ([Perenteau et al. 2008](#)). En humanos, la acción antiinflamatoria prolongada de una IL-10 persistentemente elevada tras un daño tisular se asocia con un incremento en la mortalidad y en el riesgo de sepsis ([Csontos et](#)

al. 2010). En nuestro trabajo, los niveles de IL-10 en el líquido de drenaje presentaron una tendencia a disminuir del día +1 al día +3. Si bien no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos ILQ y No ILQ, los valores de “p” estuvieron muy próximos (diferencia intergrupo del día +1: $p=0.077$; diferencia intergrupo del día +3: $p=0.067$, ver Tabla 17). Se estima que dicha significación podría variar si se ampliara el tamaño muestral en futuros estudios. No obstante, sí que existieron diferencias significativas intragrupo en los pacientes sanos del día +1 al +3 como se muestra en la figura 28. Los hallazgos obtenidos en el presente trabajo parecen señalar una sobreexpresión de IL-10 en nuestros pacientes desde el 1º día postoperatorio, que actuase contrarrestando la gran respuesta inflamatoria que se genera tras la cirugía. Sin embargo, no podemos concluir que la elevación de IL-10 encontrada en el grupo ILQ sea debida exclusivamente a la infección del lecho quirúrgico, sino que podría deberse a una cirugía de mayor duración, a las diferencias en cuanto al tipo de cirugía resectiva y reconstructiva empleada, así como a otras numerosas variables de entre las descritas en nuestra muestra. Por lo tanto, no consideramos que en el período precoz del postoperatorio, la IL-10 permita discriminar entre pacientes con y sin ILQ.

El Factor de Necrosis Tumoral (TNF α) también presentó significación estadística tanto en el primer como en el tercer día del postoperatorio, siendo la citoquina que mayor significación obtuvo. Para un punto de corte de 14,5 pg/ml, se asocia una Odds Ratio muy alta (OR: 85,22). Una expresión incrementada de TNF α altera el proceso normal de cicatrización, y si se mantiene en el tiempo da lugar a la aparición de una herida crónica (Gallucci et al. 2000). Otros autores determinaron un valor de corte de TNF α > 12.6ng/mL en sangre para el diagnóstico de sepsis neonatal con sensibilidad de 100% y especificidad de 72% (Prashant et al. 2013). En nuestro estudio, un valor de TNF α > 14.5 pg/ml al día +1 presentó una sensibilidad de 100% y una especificidad de 87.88% para el diagnóstico de ILQ. Yamamoto encontró diferencias estadísticamente significativas en los valores de TNF α al día +3 tras una cirugía oncológica de colon en aquellos pacientes que desarrollaron peritonitis, con respecto a los que no. En su trabajo, IL-1 β , IL-6 y TNF α no mostraron diferencias en los días +1 y +2 postoperatorio intergrupos, si bien la tendencia en aquellos que desarrollarían más adelante peritonitis sería la de incrementar los valores de dichas citoquinas en el líquido de drenaje postquirúrgico (Yamamoto et al. 2011). La posibilidad de un diagnóstico precoz de peritonitis mediante TNF α ha sido descrita

también por otros autores ([Herwig et al. 2002](#)). La elevación de TNF α , así como IL-1 β y IL-6, en líquido cefalorraquídeo se ha asociado con el riesgo de desarrollar infección del shunt ventriculoperitoneal con una sensibilidad de 50% y especificidad de 96% ([Asi-Bautista et al. 1997](#)). No obstante no hemos podido encontrar estudios previos que relacionen la medición de TNF α en líquido de drenaje postquirúrgico con el desarrollo de ILQ, debiendo comparar nuestros resultados con los obtenidos principalmente en cirugía colorrectal, estando nuestros resultados en consonancia con los citados autores.

En relación a la utilidad biológica de las Metaloproteinasas de la Matriz (MMPs) en el diagnóstico precoz de la ILQ, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin ILQ, medidos a los días +1 y +3 del postoperatorio, si bien sí había diferencias intragrupo, observándose tanto en sanos como en enfermos un aumento de los niveles del día +1 al día +3. A pesar de que existen varios grupos de MMPs involucrados en los procesos de reparación y regeneración tisular, nos hemos centrado en las MMPs más representativas de cada grupo. Así, del grupo de las Colagenasas (formado por la MMP-1, -8, -13 y -18) hemos seleccionado la MMP-1, del grupo de las Gelatinasas (formado por la MMP-2 y -9) la MMP-2, y del grupo de las Estromalisinas (formado por la MMP-3, -10 y -11) la MMP-3. Los otros grupos de MMPs, las Matrilisinas y las MMP-Transmembrana, no se han visto asociadas de forma tan directa a los procesos de cicatrización como los grupos seleccionados. Biológicamente, las MMPs median en procesos vitales para la reparación tisular como son la diapédesis de leucocitos, la angiogénesis y la remodelación del colágeno inmaduro a maduro. Durante la cicatrización, los queratinocitos de los bordes de la herida sintetizan MMPs para desanclarse de la membrana basal y migrar a través de la MEC para poblar el lecho de la herida ([Mott et al. 2004](#)). Ésta producción de MMPs está regulada por el balance existente entre la población de fibroblastos y queratinocitos, y la MEC, demostrada por la habilidad de los queratinocitos cultivados en colágeno tipo I nativo de producir MMPs, y no en otros medios de cultivo ([Sudbeck et al. 1994](#)). A pesar de que las MMPs actúan en todas las fases de la cicatrización, es en la fase proliferativa y de remodelación donde mayor relevancia biológica presentan ([Schultz et al. 2009](#)). En nuestro trabajo, no se apreciaron modificaciones significativas en los pacientes con y sin ILQ en el postoperatorio precoz, estando en consonancia con los anteriores trabajos citados.

Existen evidencias que muestran que las MMPs desempeñan un papel fundamental en los procesos infecciosos a través de la degradación de la matriz extracelular, que favorece la migración de células del sistema inmune desde los vasos al foco de inflamación ([Vaalamo et al. 1999](#), [Serra et al. 2014](#)). Como se expuso anteriormente, la proliferación bacteriana en el lecho quirúrgico da lugar a la contaminación, colonización, colonización crítica, ILQ y finalmente shock séptico, en orden ascendente de gravedad. Dicha proliferación induce la liberación de endotoxinas bacterianas y la expresión de MMPs que afectan negativamente en todas las fases de la cicatrización. Existe una correlación entre niveles aumentados de MMP-1 y un estímulo inflamatorio originado por la elevación en los niveles de IL-1 β , IL-6 y TNF α ([Serra et al. 2014](#)). En un artículo sobre heridas crónicas en miembros inferiores, la MMP-2 presentó niveles muy superiores en aquellos pacientes con heridas que no cicatrizaban correctamente ([Mwaura et al. 2006](#)).

No obstante, la relación entre la alteración de los niveles de MMPs y el desarrollo de ILQ no parece ponerse de manifiesto durante el postoperatorio precoz. En un estudio ([Loo et al. 2007](#)) se recogieron drenajes de pacientes mastectomizadas al día +1, +2 y +5, determinándose el perfil de expresión de citoquinas proinflamatorias, MMPs y TIMPs. En dicho estudio se aprecia como MMP-1 y MMP-2 no muestran modificaciones sus niveles en los días recogidos, si bien MMP-3 presentó un pico al día +2, con una $p < 0.001$. Se relacionó la aparición de seroma postoperatorio con unos niveles bajos de MMP-2 al día +5, pero no se estudió la asociación con ILQ. Por su parte Baker estudiaron el perfil de expresión de MMPs, así como de otras citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento, al día +1 postoperatorio de cirugía mamaria y colorrectal, encontrando una mayor expresión en el grupo de la cirugía colorrectal, con significación estadística intergrupos. Estas diferencias están justificadas en base a una mayor área operatoria en el caso de la cirugía abdominal, y a una mayor probabilidad de contaminación de ésta al tratarse de una cirugía limpia-contaminada. Sin embargo, no correlacionaron dichos niveles al día +1 con eventos adversos en el postoperatorio ([Baker et al. 2000](#)). En otro estudio del mismo autor ([Baker et al. 2008](#)) comparando los valores de MMPs y citoquinas proinflamatorias en líquido de drenaje y sangre periférica de pacientes mastectomizadas en los días +1, +2 y +3 del postoperatorio se evidenciaron que los niveles de MMPs son significativamente mayores en el líquido de drenaje frente a los obtenidos en sangre, evidenciando que

dicho drenaje ofrece una mayor información de los procesos reparativos a nivel local. Asimismo concluye que a pesar de encontrar una tendencia progresiva de incremento de los niveles de MMPs en los pacientes que sufrieron ILQ, no encontró significación estadística.

La transferencia de los resultados obtenidos en este estudio es sólo válida para los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello que cumplan los estrictos criterios que hemos reseñado, siendo una limitación en este trabajo, lo que unido a la baja incidencia de ILQ en los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, redujo nuestra muestra inicial de 112 pacientes a 39 finalmente seleccionados. Este escaso número nos impidió realizar un análisis multivariante para determinar factores predictores independientes de ILQ. No obstante, consideramos que el tamaño muestral de este estudio piloto prospectivo observacional es adecuado, ya que es similar a otros trabajos publicados con igual metodología ([Baker et al. 2000](#)).

Una de las principales aplicaciones que se derivan en la práctica clínica es que en los casos con cultivo negativo en el día +3 del postoperatorio, los pacientes tendrán un bajo riesgo de desarrollar ILQ, y consecuentemente pueden ser dados de alta hospitalaria más precozmente que el resto, con la repercusión favorable que ello conlleva. Del mismo modo, podemos realizar este screening precoz analizando los valores de TNF- α al día +1, y de IL-1 β al día +3, de forma que si dichos valores superan los puntos de corte propuestos en este trabajo, el riesgo de desarrollar posteriormente una ILQ es elevado.

Nuestros resultados aportan datos prometedores y pueden servir de punto de partida a futuras investigaciones sobre diagnóstico y manejo de ILQ en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, permitiéndonos el diagnóstico diferencial entre colonización e infección del lecho quirúrgico cervical.

Deberían realizarse estudios multicéntricos con tamaño muestral más amplio, que siguiendo la misma metodología, validen los puntos de corte propuestos para las citoquinas inflamatorias estudiadas, y así establecer un protocolo estandarizado que pueda servir como guía clínica en el manejo y tratamiento de la infección del lecho quirúrgico.

5.- Conclusiones

- Los microorganismos causantes de todas las infecciones del lecho quirúrgico de nuestra muestra no se corresponden con la flora habitual normal del territorio de la cabeza y el cuello. Entendemos por tanto que fueron incorporadas en relación al proceso asistencial perioperatorio.
- La presencia de un cultivo positivo en el líquido de drenaje posquirúrgico tras una cirugía de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, predispone pero no condiciona la presencia de una infección del lecho quirúrgico.
- Describimos como factores de riesgo para el desarrollo de infección del lecho quirúrgico en ésta patología, la realización de traqueostomía, el vaciamiento cervical bilateral, la duración de la cirugía superior a 7 horas y el tamaño tumoral T3-T4 y la reconstrucción con colgajos pediculados frente a microvascularizados en pacientes con tamaño tumoral T3-T4.
- La presencia de un cultivo negativo del líquido de drenaje posquirúrgico en el día +3 en pacientes intervenidos de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello se asocia con la ausencia de infección del lecho quirúrgico con un valor predictivo negativo de 96.15%
- Se ha identificado un patrón específico de citoquinas en el líquido de drenaje postquirúrgico en estos pacientes en los días +1 y +3, que se asocia de forma estadísticamente significativa con la aparición de infección del lecho quirúrgico.
- Proponemos valores de corte de $\text{TNF-}\alpha > 14,5 \text{ pg/ml}$ al día +1 y de $\text{IL-1}\beta > 115 \text{ pg/ml}$ al día +3 como los puntos de corte más válidos para el diagnóstico precoz de infección del lecho quirúrgico, con una sensibilidad y especificidad óptimas.
- Los puntos de corte propuestos para $\text{IL-2} > 6,5 \text{ pg/ml}$ al día +1 y de $\text{IL-2} > 6.5 \text{ pg/ml}$ y de $\text{IL-6} > 3300 \text{ pg/ml}$ al día +3 muestran una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico precoz de infección del lecho quirúrgico adecuadas.
- En los días estudiados, la IL-10 no es útil para discriminar infección del lecho quirúrgico.
- Las Metaloproteinasas de la Matriz -1, -2 y -3 aumentan sus niveles en el líquido de drenaje posquirúrgico en los días +1 y +3 del postoperatorio. No obstante, no se obtuvieron diferencias significativas entre aquellos pacientes que presentaron infección del lecho quirúrgico con respecto a los que no.

6.- Resumen

La infección del lecho quirúrgico (ILQ) en pacientes intervenidos de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello incrementa la mortalidad, morbilidad, estancia media, costes directos e indirectos, y retrasa el inicio de tratamientos adyuvantes. El presente trabajo tuvo como objetivo comprobar el rendimiento del líquido de drenaje postquirúrgico para el diagnóstico precoz de ILQ. Para ello se realizó un estudio microbiológico y un estudio analítico de las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, y las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) halladas en dicho líquido.

La muestra obtenida la formaron pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello a los que en su plan terapéutico se incluyó la realización de un vaciamiento cervical ganglionar (VCG). Con la finalidad de homogeneizar la muestra, se establecieron unos criterios de inclusión estrictos, lo que llevó a que el tamaño muestral definitivo se redujera de los 112 casos inicialmente seleccionados a los 39 finalmente reclutados. El tamaño muestral definitivo es semejante a otras publicaciones revisadas.

De cada paciente seleccionado, se realizó una toma de líquido de drenaje postquirúrgico en los días +1, +3, +5 y +7. Dicha muestra de fluido se remitió en un medio de gel de Amies para estudio microbiológico mediante cultivo rutinario. A continuación, el procesado para la determinación de citoquinas y MMPs consistió en: centrifugado inicial a 3000 rpm durante 10 minutos, pipeteado del suero bajo el sobrenadante, y congelado a -86°C hasta la determinación analítica. Realizamos la medición de Interleuquina-1 β (IL-1 β), IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), así como MMP-1, MMP-2 y MMP-3 mediante el sistema Luminex® xMAP™ utilizando la tecnología Labscan 100™, y los kits multianalizadores LINCOpex, que se fundamentan en el uso de microesferas con tinción fluorescente conjugadas con anticuerpos monoclonales específicos para cada citoquina estudiada. Debido a que el interés de el presente trabajo era el de hallar un método de diagnóstico precoz, la determinación analítica de las citadas citoquinas y MMPs únicamente se realizó en los días +1 y +3.

A lo largo del postoperatorio de cada paciente, se realizó un seguimiento estricto para identificar aquellos pacientes que desarrollaran una ILQ, basándonos en los criterios de la CDC-1992 (Ver ANEXO V). Se recogieron otras variables clínicas y relacionadas con el tipo de cirugía realizada y con los factores de riesgo asociados al desarrollo de ILQ.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v18.0.2. Se hizo un estudio descriptivo de las variables clínicas y microbiológicas. Posteriormente se determinó la normalidad de las muestras mediante el test de Shapiro-Wilk, y la homogeneidad de las varianzas mediante el test de Levene. La comparación entre grupos se realizó con la prueba T de Student para datos no apareados, o con la U de Mann-Whitney, en función de la normalidad de la muestra. En variables cualitativas dicotómicas se emplearon los tests de Chi-cuadrado y el Test Exacto de Fisher. Se calculó la Odds Ratio con un 95% de intervalo de confianza para valorar la asociación entre los factores de riesgo y la ILQ. La comparación entre los niveles de citoquinas y MMPs de cada grupo entre el día +1 y +3 se realizó mediante el test de T de Student para datos apareados o el test de Wilcoxon según la normalidad de la muestra. Se realizaron curvas ROC y se calculó el área bajo la curva (AUC) con intervalo de confianza de 95%, determinándose el punto de corte óptimo para el diagnóstico de ILQ mediante los niveles de citoquinas y MMPs, calculándose sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

Se diagnosticaron 6 pacientes con ILQ, lo que supone una prevalencia en nuestra muestra de 15%. Se determinaron como factores de riesgo del desarrollo de ILQ tras la cirugía del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello los siguientes: realización de VCG bilateral, traqueotomía, duración de la cirugía superior a 7 horas, tamaño tumoral T3-T4 y reconstrucción con colgajos pediculados frente a microvascularizados en tamaño tumoral T3-T4. La presencia de un cultivo negativo al día +3 se asociaba con la no ILQ con un VPN de 96.15%. Todas las citoquinas estudiadas, con excepción de la IL-10, presentaban diferencias significativas entre los pacientes con ILQ y los que no presentaban infección ($p < 0.05$). Por su parte, las MMPs estudiadas presentaban una tendencia ascendente del día +1 al día +3, sin permitir diferenciar entre pacientes con y sin ILQ. De entre las citoquinas que mostraron significación, las que permitían un

diagnóstico más exacto, con mejor sensibilidad y especificidad, fueron la TNF- α al día +1, y la IL-1 β al día +3, con valores de corte de 14.5 pg/ml y 115 pg/ml respectivamente.

Una de las principales aplicaciones que se derivan en la práctica clínica es que en los casos con cultivo negativo en el día +3 del postoperatorio, los pacientes tendrán un bajo riesgo de desarrollar ILQ, y consecuentemente pueden ser dados de alta hospitalaria más precozmente que el resto, con la repercusión favorable que ello conlleva. Del mismo modo, podemos realizar este screening precoz analizando los valores de TNF- α al día +1, y de IL-1 β al día +3, de forma que si dichos valores superan los puntos de corte propuestos en este trabajo, el riesgo de desarrollar posteriormente una ILQ es elevado.

Nuestros resultados aportan datos prometedores y pueden servir de punto de partida a futuras investigaciones sobre diagnóstico y manejo de ILQ en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, permitiéndonos el diagnóstico diferencial entre colonización e infección del lecho quirúrgico cervical.

Deberían realizarse estudios multicéntricos con tamaño muestral más amplio, que siguiendo la misma metodología, validen los puntos de corte propuestos para las citoquinas inflamatorias estudiadas, y así establecer un protocolo estandarizado que pueda servir como guía clínica en el manejo y tratamiento de la infección del lecho quirúrgico.

7.- Bibliografía

Akça O, Kurz A, Fleischmann E, Buggy D, Herbst F, Stocchi L et al. Hypercapnia and surgical site infection: a randomized trial. *Br J Anaesth*. 2013;111:759-67.

Akkose S, Ozgurer A, Bulut M, Koksall O, Ozdemir F, Ozguç H. Relationships between markers of inflammation, severity of injury, and clinical outcomes in hemorrhagic shock. *Adv Ther* 2007;24:955-62.

Allantaz F, Chaussabel D, Banchereau J, Pascual V. Microarray-based identification of novel biomarkers in IL-1 mediated diseases. *Curr Opin Immunol* 2007;19:623-32.

Altemeier WA, Burke JF, Pruitt BA, Sandusky WR. Definitions and classifications of surgical wound infection. In: Committee on Control of Surgical Infections of the Committee on Pre- and Postoperative care, editors. *Manual on control of infection in surgical patients*. Philadelphia: JB Lippincott; 1976; p. 20–9.

Ambrosch A, Halevy D, Fwity B, Brin T, Lobmann R. Effect of daptomycin on local interleukin-6, matrix metalloproteinase-9, and metalloproteinase inhibitor 1 in patients with MRSA-infected diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds*. 2013;12:100-5.

Amir I, Morar P, Belloso A. Postoperative drainage in head and neck surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92:651-4.

Amodini Rajakaruna G, Umeda M, Uchida K, Furukawa A, Yuan B, Suzuki Y et al. Possible translocation of periodontal pathogens into the lymph nodes draining the oral cavity. *J Microbiol*. 2012;50:827-36.

Andres BM, Taub DD, Gurkan I, Wenz JF. Postoperative fever after total knee arthroplasty: the role of cytokines. *Clin Orthop Relat Res* 2003;415:221-31.

Arkiliç CF, Taguchi A, Sharma N, Ratnaraj J, Sessler DI, Read TE et al. Supplemental perioperative fluid administration increases tissue oxygen pressure. *Surgery*. 2003;133:49-55.

Asi-Bautista MC, Heidemann SM, Meert KL, Canady AI, Sarnaik AP. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 concentrations in cerebrospinal fluid predict ventriculoperitoneal shunt infection. *Crit Care Med* 1997;25:1713-6.

Ayliffe GA, Casewell MW, Cookson BD, Emmerson AM, Falkiner FR, French GL, et al. National prevalence survey of hospital acquired infections: definitions. A preliminary report of the Steering Group of the second National Prevalence Survey. *J Hosp Infect* 1993;24:69–76.

Baker EA, Kumar S, Melling AC, Whetter D, Leaper DJ. Temporal and quantitative profiles of growth factors and metalloproteinases in acute wound fluid after mastectomy. *Wound Rep Reg* 2008;16:95-101.

Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003;7:85-90.

Barsaiyan G, Rogers SN. Active versus passive neck drainage in head and neck oncology surgery: completing the re-audit cycle Re: Batstone MD, Lowe D, Shaw RJ, Brown JS, Vaughan ED, Rogers SN. Passive versus active drainage following neck dissection: a non-randomised prospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011;49:412-3.

Batstone MD, Lowe D, Shaw RJ, Brown JS, Vaughan ED, Rogers SN. Passive versus active drainage following neck dissection: a non-randomised prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:121-4.

Belda FJ, Aguilera L, García de la Asunción J, Alberti J, Vicente R, Ferrándiz L et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2035-42.

Belusic-Gobic M, Car M, Juretic M, Cerovic R, Gobic D, Golubovic V. Risk factors for wound infection after oral cancer surgery. *Oral Oncol* 2007;43:77-81

Berard F, Gandon J. Postoperative wound infections: the influence of ultraviolet irradiation of the operating room and of various other factors. *Ann Surg* 1964;160:1–132.

Berendes E, Böcker D, Rothenburger M, Scheld HH, Schmid C, Schneider M et al. The impact of the pro- and anti-inflammatory immune response on ventilation time after cardiac surgery. *Cytometry B Clin Cytom* 2003;53:70-4

Bertram P, Junge K, Schachtrupp A, Götze C, Kunz D, Schumpelick V. Peritoneal release of TNFalpha and IL-6 after elective colorectal surgery and anastomotic leakage. *J Invest Surg*. 2003;16:65-9

Bhatia AM, Stoll BJ, Cismowski MJ, Hamrick SE. Cytokine levels in the preterm infant with neonatal intestinal injury. *Am J Perinatol* 2014;31:489-96.

Billeter A, Turina M, Seifert B, Mica L, Stocker R, Keel M. Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. *World J Surg* 2009;33:558-66.

Blumetti J, Luu M, Sarosi G, Hartless K, McFarlin J, Parker B et al. Surgical site infections after colorectal surgery: do risk factors vary depending on the type of infection considered?. *Surgery* 2007;142:704-711.

Bowler PG. The 105 bacterial growth guideline: reassessing its clinical relevance in wound healing. *Ostomy/Wound Manage* 2003;49:44-53.

Boyce JM, Potter-Bynoe G, Chenevert C, King T. Environmental contamination due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: possible infection control implications. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:622-7.

Broughton G II, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:12-34.

Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The measurement and monitoring of surgical adverse events. *Health Technol Assess* 2001;5:1-194.

Buggy D. Can anaesthetic management influence surgical-wound healing? *Lancet* 2000; 356:355-7.

Burke JP. Infection control – a problem for patient safety. *N Engl J Med* 2003;348:651-6.

Burton C, Rennie R, Turnbull LA, Spady D, Forgie SE. Can skin markers pens, used preoperatively to prevent wrong-site surgeries, transfer bacteria? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:192-94.

Carvalho B, Clark DJ, Angst MS. Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E2, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. *J Pain*. 2008;9:650-7

Chen WY, Rogers AA. Recent insights into the causes of chronic leg ulceration in venous diseases and implications on other types of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2007;15:434-49.

Chung CL, Yeh CY, Sheu JR, Chen YC, Chang SC. Repeated thoracentesis affect proinflammatory cytokines, vascular endothelial growth factor, and fibrinolytic activity in pleural transudates. *Am J Med Sci* 2007;334:452-457.

Cloke DJ, Green JE, Khan AL, Hodgkinson PD, McLean NR. Factors influencing the development of wound infection following free-flap reconstruction for intra-oral cancer. *Br J Plast Surg* 2004;57:556-560.

Cordova KB, Grenier N, Chang KH, Dufresne R Jr. Preoperative methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening in Mohs surgery appears to decrease postoperative infections. *Dermatol Surg* 2010;36:1537-40.

Coskun H, Erisen L, Basut O. Factors affecting wound infection rates in head and neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:328-33.

Cruse PJ, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin N Am* 1980;60:27–40.

Csontos C, Foldi V, Pálincas L, Bogar L, Röth E, Weber G et al. Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with burns-Prognostic value of interleukin-10. *Burns* 2010;36:483-94.

Cunha TF, Soares Melancia TA, Zagalo Fernandes Ribeiro CM, Almeida de Brito JA, Abreu Miguel SS, André Abreu Esteves Bogalhão do Casal D. Risk factors for surgical site infection in cervico-facial oncological surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40:443-8.

Cutting KF. Exudate: Composition and functions. Tomado de White R (ed). *Trends in Wound Care: Volume III*. Salisbury: Quay Books, MA Healthcare Ltd, 2004;41-9.

Daebritz S, Fuchs AT, Hammer S, Kozlik-Feldmann R, Netz H, Rinker C. Interleukin-6 and Procalcitonin in serum of children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Acta Cardiol* 2004;59:624-9

Daneman N, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Statin use and the risk of surgical site infections in elderly patients undergoing elective surgery. *Arch Surg* 2009;144:938.

Daniels JT, Cambrey AD, Occleston NL, et al. Matrix metalloproteinase inhibition modulates fibroblastmediated matrix contraction and collagen production in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1104-10.

Daniil ZD, Zintzaras E, Kiropoulos T, Papaioannou AI, Koutsokera A, Kastanis A et al. Discrimination of exudative pleural effusions based on multiple biological parameters. *Eur Respir J*. 2007;30:957-64

Datz C, Jungwirth A, Dusch H, Galvan G et al. What's on doctors' ball point pens? *Lancet* 1997;350:1824.

Davies CE, Wilson MJ, Hill KE et al. The use of molecular techniques to study microbial diversity in the skin: chronic wounds reevaluated. *Wound Repair Regen* 2001;9:332-340.

De Melo GM, Ribeiro KC, Kowalski LP, Deheinzeln D. Risk factors for postoperative complications in oral cancer and their prognostic implications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:828–33.

Decker D, Tolba R, Springer W, Lauschke H, Hirner A, von Reucker A. Abdominal surgical interventions: local and systemic consequences for the immune system-a prospective study on elective gastrointestinal surgery. *J Surg Res* 2005;126:12-8.

Degnin AC, Scow JS, Hoskin TL, Miller JP, Loprinzi M, Boughey JC et al. Randomized Controlled Trial to Reduce Bacterial Colonization of Surgical Drains After Breast and Axillary Operations. *Ann Surg* 2013;258:240-247.

Dinarello CA. Blocking IL-1 in systematic inflammation. *J Exp Med* 2005;201:1355-59.

Douraiswami B, Dilip PK, Harish BN, Jagdish M. C-reactive protein and interleukin-6 levels in the early detection of infection after open fractures. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2012 ;20:381-5.

Dow G. Bacterial swabs and the chronic wound: when, how and what do they mean. *Ostomy/Wound Manage* 2003;49:8-13.

Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471-4.

Edwards R, Harding KG. Bacteria and Wound Healing. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:91-96.

Fakhry SM, Montgomery SC. Peri-operative oxygen and the risk of surgical infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012;13:228-33.

Fergusson D, Khanna MP, Tinmouth A, Herbert PC. Transfusion of leukoreduced red blood cells may decrease postoperative infections: two meta-analyses of randomized controlled trials. *Can J Anaesth* 2004;51:417-24.

Fischer K, Hamza A, Eismann R, Amoury M, Heynemann H, Fornara P. Differential diagnostic use of interleukin patterns in patients being monitored after transplantation. *Clin Chim Acta* 2001;310:71-80.

Fosberg JA, Elster EA, Andersen RC, Nylen E, Brown TS, Rose MW et al. Correlation of procalcitonin and cytokine expression with dehiscence of wartime extremity wounds. *J Bone Joint Surg* 2008;90:580-588.

Fraioli R, Johnson JT. Prevention and treatment of postsurgical head and neck infection. *Curr Infect Dis Rep* 2004;6:172-80.

Gallucci RM, Gurriel JL, Kommineni C, Luster MI, Matheson JM, Simeonova PP, et al. Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice. *Federation of American Societies for Experimental Biology* 2000;14:2525-31.

Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.

Gaynes RP, Culver DH, Horan TC, Edwards JR, Richards C, Tolson JS. Surgical site infection (SSI) rates in United States, 1992-1998: the National Nosocomial Infections Surveillance System basic SSI risk index. *Clin Infect Dis* 2001;33:69-77.

Geiger TM, Horst S, Muldoon R, Wise PE, Enrenfeld J, Poulouse B et al. Perioperative core body temperatures effect on outcome after colorectal resections. *Am Surg*. 2012;78:607-12.

Gibson D, Cullen B, Legerstee R, et al. MMPsPs Made Easy. *Wounds International* 2009; 1(1): Disponible en: <http://www.woundsinternational.com>

Glenister HM, Taylor LJ, Cooke EM, Bartlett CLR. A study of surveillance methods for detecting hospital infection. London: Public Health Laboratory Service; 1992; p. 1-98.

Gohel MS, Windhaber RA, Tarlton JF, Whyman MR, Poskitt KR. The relationship between cytokine concentrations and wound healing in chronic venous ulceration. *J Vasc Surg*. 2008;48:1272-7

Goranovic T, Sakic K. Perioperative evaluation of glycaemic status in neck dissection: a retrospective analysis at a single hospital centre. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43:686-91.

Grandis JR, Synderman CH, Johnson JT, Yu VL, D'Amico F. Postoperative wound infection. A poor prognostic sign for patients with head and neck cancer. *Cancer* 1992;70:2166-70.

Hahm G, Glaser JJ, Elster EA. Biomarkers to predict wound healing: the future of complex war wound management. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:21-26.

Haridas M, Malangoni MA. Predictive factors for surgical site infection in general surgery. *Surgery* 2008;144:496-501.

Hawksworth JS, Stojadnovic A, Gage FA, Tadaki DK, Perdue PW, Forsberg J et al. Inflammatory biomarkers in combat wound healing. *Ann Surg* 2009;250:1002-7.

Hendriks T, Bleichrodt RP, Lomme RM, De Man BM, van Goor H, Buyné OR. Peritoneal cytokines predict mortality after surgical treatment of secondary peritonitis in the rat. *J Am Coll Surg*. 2010;211:263-70.

Herwig R, Glodny B, Kühle C, Schlüter B, Brinkmann OA, Strasser H, Senninger N, Winde G. Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement. *Dis Colon Rectum* 2002;45:514-21.

Hill GE, Minei JP, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE. Allogenic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma* 2003;54:908-14.

Hill KE, Davies CE, Newcombe RG, Stephens P, Wilson MJ, Harding KG et al. A prospective characterization of the microbiology of chronic venous leg ulcers: the clinical predictive value of tissue biopsies and swabs re-evaluated. *Wound Repair Regen* 2007;15:17-22.

Hirakawa H, Hasegawa Y, Hanai N, Ozawa T, Hyodo I, Suzuki M. Surgical site infection in clean-contaminated head and neck cancer surgery: risk factors and prognosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1115-23.

Hoch RC, Scraufstatter IU, Cochrane CG. In vivo, in vitro and molecular aspects of interleukine-8 and interleukin-8 receptors. *J Lab Clin Med* 1996;128:134.

Holom GH, Seland H, Strandenes E et al. Head and neck reconstruction using microsurgery: a 9-year retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:2737-43.

Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control* 1992;20:271-4.

Horn D, Jonas R, Engel M, Freier K, Hoffmann J, Freudlsperger C. A comparison of free anterolateral thigh and latissimus dorsi flaps in soft tissue reconstruction of extensive defects in the head and neck region. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013 Nov 20. pii: S1010-5182(13)00316-8. [Epub ahead of print]

Hsing CY, Wong YK, Wang CP, Wang CC, Jiang RS, Chen FJ, Liu SA. Comparison between free flap and pectoralis major pedicled flaps for reconstruction in oral cavity cancer patients – a quality of life analysis. *Oral Oncol* 2011;47:522-27.

Huang R, Mehta S, Weed D, Price CS. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* survival on hospital fomites. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1267-9.

Ibrahimi OA, Sharon V, Eisen DB. Surgical-site infections and Routes of Bacterial Transfer: which ones are most plausible? *Dermatol Surg* 2011;37:1709-20.

Ives CL, Harrison DK, Stansby GS. Tissue oxygen saturation, measured by near-infrared spectroscopy, and its relationship to surgical-site infections. *Br J Surg*. 2007;94:87-91.

Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:78-89.

Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg* 1991;126:1131-4.

Johnson JT, Myers EN, Thearle PB, Sigler BA, Schramm Jr VL. Antimicrobial prophylaxis for contaminated head and neck surgery. *Laryngoscope* 1984;94:46–51.

Johnson JT, Schuller DE, Gluckman JL. Antibiotic prophylaxis in high-risk head and neck surgery: one day versus five days therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;95:554-7.

Jónsson B, Tullus K, Brauner A, Lu Y, Noack G. Early increase of TNF alpha and IL-6 in tracheobronchial aspirate fluid indicator of subsequent chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77:198-201

Joo YH, Sun DI, Park JO, Cho KJ, Kim MS. Factors predicting fistula following radial forearm free flap reconstruction for head and neck cancer. *Oral Oncol* 2010;46:684-687.

Kamizono K, Sakuraba M, Nagamatsu S, Miyamoto S, Hayashi R. Statistical analysis of surgical site infection after head and neck reconstructive surgery. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1700-5.

Karakida K, Aoki T, Ota Y, Yamazaki H, Otsuru M, Takahashi M et al. Analysis of risk factors for surgical-site infections in 276 oral cancer surgeries with microvascular free-flap reconstructions at a single university hospital. *J Infect Chemother* 2010;16:334-9.

Kato M, Honda I, Suzuki H, Murakami M, Matsukawa S, Hashimoto Y. Interleukin-10 production during and after upper abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1998;10:184-8.

Kaye KS, Schmit K, Pieper C, Sloane R, Caughlan KF, Sexton DJ et al. The effect of increasing age on the risk of surgical site infection. *J Infect Dis* 2005;191:1056-62.

Kekatpure VD, Manjula BV, Mathias S, Trivedi NP, Selvam S, Kuriakose MA. Reconstruction of large composite buccal defects using single soft tissue flap--analysis of functional outcome. *Microsurgery*. 2013;33:184-90.

Kerawala CJ. Complications of head and neck cancer surgery – Prevention and management. *Oral Oncology* 2010;46:433-435.

Klink CD, Binnebösel M, Lucas AH, Schachtrupp A, Klinge U et al. Do drainage liquid characteristics serve as predictors for seroma formation after incisional hernia repair? *Hernia* 2010;14:175-9.

Kos M, Engelke W. Advantages of a new technique of neck dissection using an ultrasonic scalpel. *J Craniomaxillofac Surg* 2007;35:10-4.

Kramer R, Groom R, Weldner D, Gallant P, Heyl B, Knapp R et al. Glycemic control and reduction of deep sternal wound infection rates: a multidisciplinary approach. *Arch Surg* 2008;143:451-6.

Kuuliala A, Söderlin M, Kautianen H, Repo H, Leirisalo-Repo M. Circulating soluble interleukin-2 receptor level predicts remission in very early reactive arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005;34:372-5.

Kwon BK, Stammers AM, Belanger LM, Bernardo A, Chan D, Bishop CM et al. Cerebrospinal fluid inflammatory cytokines and biomarkers of injury severity in acute human spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2010;24:669-82.

Ladwig GP, Robson MC, Liu R, et al. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10:26-37.

Lee DH, Kim SY, Nam SY, Choi SH, Choi JW, Roh JL. Risk factors of surgical site infection in patients undergoing major oncological surgery for head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2011;47:528-31.

Lehtinen SJ, Onicescu G, Kuhn KM, Cole DJ, Esnaola NF. Normothermia to prevent surgical site infections after gastrointestinal surgery: holy grail or false idol? *Ann Surg* 2010;252:696-704.

Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000;127:117-26.

Lin WJ, Wang CP, Wang CC, Jiang RS, Wong YK, Chen FJ et al. The association between surgical site infection and previous operation in oral cavity cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:989-997.

Liu SA, Wong YK, Poon CK, Wang CC, Wang CP, Tung KC. Risk factors for wound infection after surgery in primary oral cavity cancer patients. *Laryngoscope* 2007;117:166-71.

Liu SA, Wong YK, Wang CP, Wang CC, Jiang RS, Ho HC et al. Surgical site infection after preoperative neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2011;33:954-8.

Liu T, Yang F, Li Z, Yi C, Bai X. A prospective pilot study to evaluate wound outcomes and levels of serum C-reactive protein and interleukin-6 in the wound fluid of patients with trauma-related chronic wounds. *Ostomy Wound Manage* 2014;60:30-7.

Liu Y, Min D, Bolton T, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2009;32:117-19.

Loo TY, Jones PA, Minns RA. Combining coma score and serum biomarker levels to predict unfavorable outcome following childhood brain trauma. *J Neurotrauma* 2010;27:2139-45.

Loo TY, Sasano H, Chow WC. Pro-inflammatory cytokine, matrix metalloproteinases and TIMP-1 are involved in wound healing after mastectomy in invasive breast cancer patients. *Biomed Pharmacother* 2007;61:548-552.

Lotfi CJ, Cavalcanti Rde C, Costa e Silva AM, Latorre Mdo R, Ribeiro Kde C, Carvalho AL, Kowalski LP. Risk factors for surgical-site infections in head and neck cancer surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138:74-80.

Ma CY, Ji T, Ow A, Zhang CP, Sun J, Zhou XH et al. Surgical site infection in elderly oral cancer patients: Is the evaluation of comorbid conditions helpful in the identification of high-risk ones?. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:2445-52

Magrin J, Kowalski L. Bilateral radical neck dissection: results in 193 cases. *J Surg Oncol* 2000;75:232-40.

Man LX, Beswick DM, Johnson JT. Antibiotic prophylaxis in uncontaminated neck dissection. *Laryngoscope* 2011;121:1473-7.

McCall JL, Parry BR. Tumor necrosis factor in surgical illness. *Aust N Z J Surg* 1990;60:503-9.

Moseley R, Stewart JE, Stephens P, Waddington RJ, Thomas DW. Extracellular matrix metabolites as potential biomarkers of disease activity in wound fluid: lessons learned from other inflammatory diseases? *Br J Dermatol*. 2004;150:401-13.

Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev* 2008;226:205-18.

Mott JD, Werb Z. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. *Curr Opin Cell Biol* 2004;16:558-64.

Mwaura B, Mahendran B, Hynes N, Defreitas D, Avalos G, Adegbola T, Adham M, Connolly CE et al. The impact of differential expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer, matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 and PDGF-AA on the chronicity of venous leg ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:306-10.

Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006;69:562-73.

Navarro Vila C, García Marín F, Ochandiano Caicoya S. *Cirugía Oral*. 1º Edición. Editorial Arán. 2008.

Nikolic-Heitzler V, Rabuzin F, Tatzber F, Vrick N, Bula N, Borovic S et al. Persistent oxidative stress after myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention. *Tohoku J Exp Med* 2006;210:247-55.

Nobre V, Herbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505.

Nowak M, Glowacka E, Szpakowski M, Szylo K, Malinowski A, Kulig A et al. Proinflammatory and immunosuppressive serum, ascites and cyst fluid cytokines in patients with early and advanced ovarian cancer and benign ovarian tumors. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010;31:375-83

Nwomeh BC, Liang HX, Diegelmann RF et al. Dynamics of matrix metalloproteinase MMPsP-1 and MMPsP-8 in acute open dermal wounds. *Wound Repair Regen* 1998;6:127-134.

Ogihara H, Takeuchi K, Majima Y. Risk factors of postoperative infection in head and neck surgery. *AurisNasus Larynx* 2009;36:457-60.

Owens CD, Stoessel K. Surgical Site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect* 2008;70:3-10.

Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:221-33

Parks WC. Matrix metalloproteinases in repair. *Wound Repair Regen* 1999;7:423-32.

Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group. *Ann R Coll Surg England* 1991;73:385-8.

Penel N, Fournier C, Lefebvre D, Lefebvre JL. Multivariate analysis of risk factors for wound infection in head and neck squamous cell carcinoma surgery with opening of mucosae. Study of 260 surgical procedures. *Oral Oncol* 2005;41:294-303.

Penel N, Fournier C, Roussel-Delvallez M, Lefebvre D, Kara A, Mallet Y et al. Prognostic significance of wound infections following major head and neck cancer

surgery: an open non-comparative prospective study. *Support Care Cancer* 2004;12:634-9.

Penel N, Lefebvre JL, Cazin JL, Clisant S, Neu JC, Dervaux B, Yazdanpanah Y. Additional direct medical costs associated with nosocomial infections after head and neck cancer surgery: a hospital-perspective analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37:135-9.

Penel N, Mallet Y, Roussel-Delvallez M, Lefebvre JL, Yazdanpanah Y. Factors determining length of the postoperative hospital stay after major head and neck cancer surgery. *Oral Oncol* 2008;44:555-562.

Penel N, Lefebvre D, Fournier C, Sarini J, Kara A, Lefebvre JL. Risk factors for wound infection in head and neck cancer surgery: a prospective study. *Head Neck* 2001;23:447-55.

Perenteau WH, Zhang L, Muvarak N, Badillo AT, Radu A, Zoltick PW, Liechty KW. IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation. *J Invest Dermatol* 2008;128:1852-60.

Perillie P, Finch S. Quantitative Studies of the Local Exudative Cellular Reaction in Acute Leukemia. *J Clin Invest* 1964;43:425-31.

Pfister DG, Ang K, Brockstein B, Colevas AD, Ellenhorn J, Goepfert H et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines for Head and Neck Cancers. *Oncology (Williston Park)*. 2000;14:163-94.

Pilcher K, Dumin KA, Sudbeck BD, et al. The activity of collagenase-1 is required for keratinocyte migration on a type I collagen matrix. *J Cell Biol* 1997;137:1445-57.

Porcel JM, Galindo C, Esquerda A, Trujillano J, Ruiz-González A, Falguera M, Vives M. Pleural fluid interleukin-8 and C-reactive protein for discriminating complicated non-purulent from uncomplicated parapneumonic effusions. *Respirology*. 2008;13:58-62.

Prashant A, Vishwanath P, Kulkarni P, Sathya Narayana P, Gowdara V, Nataraj SM, Nagaraj R. Comparative assessment of cytokines and other inflammatory markers for the early diagnosis of neonatal sepsis-a case control study. *PLoS One* 2013;8:e68426. (Epub Ahead of print).

Rayment EA, Upton Z., Shooter GK. Increased matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activity observed in chronic wound fluid is related to the clinical severity of the ulcer. *Br J Dermatol* 2008; 158:951-61.

Righi M, Manfredi R, Farneti G, Pasquini E, Cenacchi V. Short-term versus long-time antimicrobial prophylaxis in oncologic head and neck surgery. *Head Neck* 1996;18:399-404.

Ruiz-Tovar J, Cansado P, Perez-Soler M, Gomez MA, Llaver C, Calero P et al. Effect of gentamicin lavage of the axillary surgical bed after lymph node dissection on drainage. *Breast* 2013;22:874-8.

Ryu A, Park KH, Oh KJ, Lee SY, Jeong EH, Park JW. Predictive value of combined cervicovaginal cytokines and gestational age at sampling for intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:517-24.

Sakamoto H, Naito H, Ohta Y, Tanakna R, Maeda N, Sasaki J et al. Isolation of bacteria from cervical lymph nodes in patients with oral cancer. *Arch Oral Biol.* 1999;44:789-93.

Sakamoto H, Sasaki J, Nord CE. Association between bacterial colonization on the tumor, bacterial translocation to the cervical lymph nodes and subsequent postoperative infection in patients with oral cancer. *Clin Microbiol Infect.* 1999;5:612-6.

Salgado W Jr, de Queiroz Cunha F, dos Santos JS, Barbosa Nonino-Borges C, Kumar Sankarankutty A, de Castro E et al. Early identification of infectious complications in bariatric surgery by the determination of peritoneal and systemic cytokines. *Obes Surg* 2009;19:867-72.

Sanabria A, Carvalho AL, Melo RL, Magrin J, Ikeda MK, Vartanian JG, et al. Predictive factors for complications in elderly patients who underwent head and neck oncologic surgery. *Head Neck* 2008;30:170-7.

Sari Y, Nakagami G, Kinoshita A, Huang L, Ueda K, Iizaka S et al. Changes in serum and exudate creatine phosphokinase concentrations as an indicator of deep tissue injury: a pilot study. *Int Wound J.* 2008;5:674-80

Sato J, Goto J, Harahashi A, Murata T, Hata H, Yamakazi Y et al. Oral health care reduces the risk of postoperative surgical site infection in patients with oral squamous cell carcinoma. *Supp Care Cancer* 2011;19:409-416.

Schmidt A, Bengtsson A, Tylman M, Blomqvist L. Pro-inflammatory cytokines in elective flap surgery. *J Surg Res* 2007;137:117-21.

Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003;11:S1-S28.

Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen* 2009;17:153-62.

Seamon MJ, Wobb J, Gaughan JP, Kulp H, Kamel I, Dempsey DT. The effects of intraoperative hypothermia on surgical site infection: an analysis of 524 trauma laparotomies. *Ann Surg.* 2012;255:789-95.

Sepehr A, Santos BJ, Chou C, Karimi K, Devcic Z, Oels S et al. Antibiotics in head and neck surgery in the setting of malnutrition, tracheotomy, and diabetes. *Laryngoscope* 2009;119:549-53.

Serra R, Grande R, Buffone G, Molinari V, Perri P, Amato B, Colosino M, de Francis S. Extracellular matrix assesment of infected chronic venous leg ulcers: role of metalloproteinases and inflammatory cytokines. *Int Wound J* 2014; 19. doi: 10.1111/iwj.12225. [Epub ahead of print].

Shaha AR, Jaffe BM. Selective use of drains in thyroid surgery. *J Surg Oncol* 1993;52:241-3.

Shirakabe A, Hata N, Yokoyama S, Shinada T, Suzuki Y, Kobayashi N et al. Cytokine levels in pleural effusions of patients under intensive care. *J Nippon Med Sch.* 2008;75:262-8

Smyth ET, Emmeron AM. Surgical site infection surveillance. *J Hosp Infect* 2000;45:173.

Sørensen LT. Wound Healing and Infection in Surgery. The Clinical Impact of Smoking and Smoking Cessation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Surg* 2012;147:373-383.

Spelman DW, Russo P, Harrington G, Davis BB, Rabinov M, Smith JA et al. Risk factors for surgical wound infection and bacteraemia following coronary arterial bypass surgery. *ANZ J Surg* 2000;70:47-51.

Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases in angiogenesis: a moving target for therapeutic intervention. *J Clin Invest* 1999; 103:1237-41.

Suarez A, Mozo L, Gutierrez-Martín C. Citocinas y Quimiocinas. En:Peña-Martinez J (coord). *Inmunología*. Ed. Phadia. En Cordoba, 2003.

Sudbeck BD, Parks WC, Welgus HG, Pentland AP. Collagen-stimulated induction of keratinocyte collagenase is mediated via tyrosine kinase and protein kinase C activities. *J Biol Chem* 1994;269:30022-9.

Sun T, Wang X, Lui Z, Chen X, Zhang J. Plasma concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines and outcome prediction in elderly hip fracture patients. *Injury* 2011;42:707-11.

Sun X, Wang D, Yu H, Hu L. Serial cytokine levels during wound healing in rabbit maxillary sinus mucosa. *ActaOtolaryngol* 2010;130:607-13.

Tarnuzzer RW, Schultz GS. Biochemical analysis of acute and chronic wound environments. *Wound Repair Regen* 1996; 4:321-25.

Thomas S. Assesment and management of wound exudate. *J Wound Care* 1997;6:327-330.

Tomsic Matic M, Derganc M, Wraber B, Primožic J. Interleukin-6 (IL-6) and soluble receptors for interleukin-2 (sIL-2R) in the diagnosis of early severe infection in the critically ill newborns. *Pflugers Arch* 2000;440:75-7.

Tracey KJ, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor and other cytokines in infectious disease. *Curr Opin Immunol* 1989;1:454-61.

Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, Jones RS. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *J Am Coll Surg*. 2006;203:865-77.

Uğraş B, Giriş M, Erbil Y, Gökpınar M, Citlak G, Işsever H et al. Early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery by measuring peritoneal cytokines: prospective study. *Int J Surg*. 2008;6:28-35

Ulrich D, Ulrich F, Unglaub F, Piatkowski A, Pallua N. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with different types of scars and keloids. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:1015-21.

Utz ER, Elster EA, Tadaki DK, Gage F, Perdue PW, Forsberg JA et al. Metalloproteinase expression in associated with traumatic wound failure. *J Surg Res* 2010;159:633-39.

Vaalamo M, Leivo T, Saarialho-Kere U. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1, -2, -3, and -4) in normal and aberrant wound healing. *Hum Pathol* 1999;30:795-802.

Vamvakas EC. Possible mechanisms of allogenic blood transfusion: associated postoperative infection. *Trans Med Rev* 2002;16:144-60.

Vogt PM, Lehnhardt M, Wagner D, Jansen V, Krieg M, Steinau HU. Determination of endogenous growth factors in human wound fluid: temporal presence and profiles of secretion. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:117-23.

Walia IS, Borle RM, Mehendiratta D, Yadav AO. Microbiology and antibiotic sensitivity of head and neck space infections of odontogenic origin. *J Maxillofac Oral Surg* 2014;13:16-21.

Wang HJ, Ding YC. An analysis of ELISA on the time-related expression of IL-2 and TNF-alpha during the healing process of wound in rat skin. *Fa Yi Xue Za Zhi* 2003;19:10-12.

Xu M, Scott JE, Liu KZ, Bishop HR, Renaud DE, Palmer RM et al. The influence of nicotine on granulocytic differentiation – inhibition of the oxidative burst and bacterial killing and increased matrix metalloproteinase-9 release. *BMC Cell Biol* 2008;9:19-33.

Yager DR, Kulina RA, Gilman LA, Wound fluids: A window into the wound environment? *Int J Low Extrem Wounds* 2007;6:262-272.

Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K, Saniabadi AR. Peritoneal cytokines as early markers of peritonitis following surgery for colorectal carcinoma: a prospective study. *Cytokine*. 2011;53:239-42

Yilmaz KB, Dogan L, Nalbant H, Akinci M, Karaman N, Ozaslan C et al. Comparing scalpel, electrocautery and ultrasonic dissector effects: the impact

on wound complications and pro-inflammatory cytokine levels in wound fluid from mastectomy patients. *J Breast Cancer*. 2011;14:58-63.

Yoon DY, Chu J, Chandler C, Hiyama S, Thompson JE, Hines OJ. Human cytokine levels in nonperforated versus perforated appendicitis: molecular serum markers for extent of disease? *Am Surg* 2002;68:1033-7.

Zhu P, Jiang H, Fu J, Chen W, Wang Z, Cui L. Cytokine levels in abdominal exudate predict prolonged postoperative ileus following surgery for colorectal carcinoma. *Oncol Lett* 2013;6:835-9.

Zügel Np, Kox M, Lichtwark-Aschoff M, Gippner-Steppert C, Jochum M. Predictive relevance of clinical scores and inflammatory parameters in secondary peritonitis. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb* 2011;1:41-71.

8.- Anexos

8.1.- ANEXO I

Definición de Glenister et al. (Tomado de Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The measurement and monitoring of surgical adverse events. Health Technol Assess 2001;5(22):1-194

Una **herida** se define como una ruptura en la superficie epitelial (piel o mucosa) y el tejido subyacente, realizada por algún acto positivo tal como un accidente o una incisión quirúrgica. Las quemaduras deben ser excluidas. Una úlcera cutánea o úlcera por presión no es una herida para los propósitos de esta definición. Todas las infecciones de heridas deben tener drenaje purulento apreciable en el examen directo de la herida quirúrgica.

Una **Infección Mayor** aparece cuando la herida presenta una dehiscencia total o parcial de sus bordes, o hay evidencia de septicemia, o presenta celulitis dispersa o presenta linfangitis.

Una **Infección Menor** aparece cuando la herida no presenta una dehiscencia total o parcial de sus bordes, o hay evidencia de septicemia, o presenta celulitis dispersa o presenta linfangitis.

Infección de la Herida Quirúrgica

La infección ocurre en la línea de la incisión o en el lecho quirúrgico (incluyendo los drenajes) en los 30 días posteriores a la cirugía en caso de que no se dejen materiales implantables en el organismo, o en el curso de un año si se ha dejado algún implante. La infección debe aparecer en relación al procedimiento quirúrgico.

Infección de Herida Accidental

La infección ocurre en el lugar donde se produjo una herida accidental.

Nota: Las infecciones ocurridas en el sitio de entrada de un dispositivo que ha requerido una incisión para su inserción deben ser consideradas como infecciones del lecho quirúrgico (ej: Traqueotomía, Catéteres Intravasculares, Catéteres de diálisis renal, Catéteres Suprapúbicos).

8.2.- ANEXO II

Definición del Surgical Infections Society Group (SISG). (Tomado de Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The measurement and monitoring of surgical adverse events. Health Technol Assess 2001;5(22):1-194

Infección de la herida

Una herida se define como una ruptura en la superficie epitelial, que puede ser quirúrgica o accidental. Las quemaduras, úlceras cutáneas y úlceras por presión quedan excluidas de esta definición, pero los orificios de drenaje deben ser incluidos. La infección de una herida debe presentar exudado purulento, o un eritema doloroso indicativo de celulitis. Los hematomas, seromas y acúmulos de linfa son complicaciones que pueden predisponer al desarrollo de una infección de la herida, y pueden dificultar el diagnóstico de infección. Se debe considerar que existe una infección cuando haya fiebre, inflamación, edema y eritema en los márgenes de la herida. La salida de líquido claro a través de una herida no debe indicar infección salvo que esté acompañada de celulitis.

La definición de infección de una herida no debe depender de los resultados de los estudios bacteriológicos. Los cultivos falsos positivos pueden ocurrir, y en otras ocasiones, los microorganismos aislados de los cultivos pueden representar una colonización secundaria o una mera contaminación. La infección de la herida debe ser clasificada de acuerdo a etiología (primaria o secundaria), tiempo y severidad.

Infección primaria y secundaria de la herida

La infección debe ser considerada primaria salvo que haya una complicación predisponente. Se considera secundaria si sigue a una complicación que surgida por un hematoma, seroma, fístula de líquido cefalorraquídeo, orina, bilis jugos pancreático, gástrico o de contenido intestinal desde la herida, contaminado bien por bacterias del paciente o del ambiente.

Tiempo

De acuerdo al tiempo, la infección de una herida se divide en

- Precoz: En los 30 días desde la cirugía
- Intermedia: Entre 1 y 3 meses desde la cirugía
- Tardía: Más allá de 3 meses desde la cirugía

Severidad

La infección de la herida debe clasificarse como

- Menor: cuando exista descarga de pus desde la herida sin que haya linfangitis o destrucción de tejidos profundos
- Mayor: Cuando exista descarga purulenta acompañada de dehiscencia completa o parcial de las fascias subyacentes, o exista celulitis o linfangitis que requiera tratamiento antibiótico.

8.3.- ANEXO III

Definición del Second UK National Prevalence Survey (NPS). (Tomado de Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The measurement and monitoring of surgical adverse events. Health Technol Assess 2001;5(22):1-194

Infección de la Herida

Definimos **herida** como una ruptura en la superficie epitelial, que puede ser quirúrgica o accidental. Una infección de la herida debe tener exudado purulento desde la herida, o presentar un eritema localizado y doloroso sugestivo de celulitis. Debemos considerar que hay una infección si hay fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), inflamación o edema, eritema que se extiende desde los bordes de la herida, o si el paciente sigue recibiendo tratamiento activo para una herida que ha supurado.

Notas:

- .- Las quemaduras, ulceraciones y úlceras por presión deben de ser excluidas de ésta definición, pero los sitios de drenaje deben de ser incluidos.
- .- Hematomas, seromas y colecciones de linfa son complicaciones que pueden predisponer a la aparición de una infección de la herida, y pueden presentar dificultades en el diagnóstico.
- .- La salida de fluido claro de una herida no implica infección a menos que esté acompañada de celulitis.
- .- La definición de “infección de la herida” no debe depender de los resultados de los cultivos bacteriológicos.
- .- Se pueden dar casos de cultivos “falsos negativos”, y en ocasiones, cultivos positivos pueden ser debidos simplemente a colonización o a contaminación.
- .- Clasificamos la infección de la herida en función de la etiología, el tiempo y la severidad:
 - Se considera **primaria** salvo que haya una complicación predisponente. La infección **secundaria** acompaña a una complicación como la presencia de hematoma, seroma, líquido cefalorraquídeo, orina, bilis, jugos pancreáticos, gástricos o intestinales, que son contaminados por bacterias del propio paciente o del entorno.
 - Se considera infección **menor** cuando la salida de pus de la herida no presenta linfangitis o destrucción de tejidos en profundidad. Se considera **mayor** cuando la salida de pus se acompaña parcial o completamente de dehiscencia de las fascias de la herida o cuando presenta celulitis difusa o linfangitis que requiere terapia antibiótica.

8.4.- ANEXO IV

Definición del *Centres for Disease Control (CDC)*.Atlanta 1988. (Tomado de Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The measurement and monitoring of surgical adverse events. *Health Technol Assess* 2001;5(22):1-194

Infección de la herida quirúrgica incisional

Debe reunir los siguientes criterios: infección que ocurra en el lugar de la incisión en los 30 días desde la cirugía y debe afectar a la piel, tejido celular subcutáneo o músculo situados por encima de las fascias profundas, así como presentar alguno de los siguientes:

- Descarga purulenta desde la incisión o a través de un drenaje situado por encima de la fascia.
- Aislamiento de organismos en cultivo de fluido obtenido de una herida cerrada de forma primaria.
- Si el cirujano deliberadamente abre la herida, incluso si el cultivo es negativo
- Si el cirujano o médico responsable establece el diagnóstico de infección.

Infección profunda de la herida quirúrgica

Debe reunir los siguientes criterios: infección que ocurra en el lecho quirúrgico en los 30 primeros días desde la cirugía si no se deja ningún material implantable*, o en el curso de 1 año si se dejó algún material implantable; que la infección aparezca en relación al procedimiento quirúrgico; que la infección afecte tejidos profundos por debajo de la fascia; así como la aparición de alguno de los siguientes:

- Exudado purulento a través de un drenaje colocado bajo la fascia
- Dehiscencia espontánea de la herida, o abierta deliberadamente por su cirujano, si el paciente tiene fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) y/o dolor e inflamación localizadas a menos que el cultivo de la herida sea negativo.
- Presencia de un absceso o de otras evidencias de infección en el paciente, vistas en el examen directo, o durante la cirugía o en el estudio histopatológico.
- Diagnóstico de infección por parte del cirujano.

*Se considera un material implantable no humano aquel cuerpo extraño (como una válvula cardíaca protésica, injertos vasculares no humanos, prótesis de cadera, etc) que es permanentemente colocada en un paciente durante la cirugía.

8.5.- ANEXO V

Definición del *Centres for Disease Control (CDC)*.Atlanta 1992. (Tomado de Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The measurement and monitoring of surgical adverse events. *Health Technol Assess* 2001;5(22):1-194

Definición de Infección del Lecho Quirúrgico (ILQ)

Con el propósito de una clasificación, las ILQs se dividirán en “Incisionales” y “Órgano/Espaciales”. Las ILQ incisionales se dividirán en función de si afectan solo a la piel y al tejido celular subcutáneo en “Incisionales Superficiales”, o si afectan a tejidos profundos como músculos y fascias en “Incisionales Profundas”. Las ILQ órgano/espaciales afectan a otras partes de la anatomía diferentes del lugar de la incisión, que hayan sido abiertas o manipuladas durante el procedimiento quirúrgico.

ILQ Incisional Superficial

Deben reunir los siguientes criterios: Ocurrir en los 30 primeros días de la cirugía, afectar solo a la piel y tejido celular subcutáneo de la incisión, y presentar al menos uno de los siguientes:

- Drenaje purulento de la incisión superficial
- Aislamiento de microorganismos en un cultivo obtenido de forma aséptica de la herida o de los fluidos que emana.
- Al menos uno de los siguientes signos o síntomas:
 - o Dolor o tumefacción, inflamación localizada, eritema o aumento de temperatura local
 - o Que la incisión superficial sea deliberadamente abierta por un cirujano, a menos que el cultivo de la incisión sea negativo.
- Diagnóstico de ILQ Incisional Superficial por el cirujano o médico responsable del paciente.

Las siguientes situaciones no se consideran como ILQ:

- Abscesos en los puntos de sutura (mínima inflamación y exudado confinados en los puntos de sutura)
- Infección de una episiotomía o de la circuncisión de un neonato (no se consideran procedimientos quirúrgicos)
- Quemaduras infectadas
- Infecciones incisionales que se extiendan más allá de las fascias y capas musculares (ver ILQ Incisional Profunda)

ILQ Incisional Profunda

Debe reunir los siguientes criterios; Ocurrir en los primeros 30 días de la cirugía si no se ha dejado ningún material implantable*, o 1 año si se ha dejado algún material implantable en el lecho quirúrgico, que la infección esté relacionada con el procedimiento quirúrgico, que afecte a los tejidos profundos (fascias y capas musculares) bajo la incisión y que presente uno de los siguientes:

- Drenaje purulento desde la incisión profunda.
- Dehiscencia espontánea de la incisión profunda, o si la herida es abierta deliberadamente por el cirujano cuando el paciente presenta al menos una de los siguientes signos o síntomas (a menos que el cultivo sea negativo):

- Fiebre >38°C
- Dolor localizado
- Inflamación localizada
- Presencia de un absceso o de otras evidencias de infección en el paciente que afecten a los tejidos profundos, vistas en el examen directo, o durante la cirugía o en el estudio histopatológico.
- Diagnóstico de ILQ Incisional Profunda por parte del cirujano o médico responsable.

ILQ Órgano/Espacial

Una Infección del Lecho Quirúrgico órgano/espacial afecta a alguna parte de la anatomía diferentes de la incisión, que hayan sido abiertas o manipuladas durante el procedimiento quirúrgico. Existen lugares específicos para identificar la localización de la ILQ. Un ejemplo de una infección órgano/espacial intraabdominal es el absceso subdiafragmático subsecuente a una apendicectomía.

Las ILQ Órgano/Espaciales deben reunir los siguientes criterios: Ocurrir en los primeros 30 días de la cirugía si no se ha dejado ningún material implantable*, o 1 año si se ha dejado algún material implantable en el lecho quirúrgico, así como afectar alguna parte de la anatomía manipulada o abierta durante la cirugía diferente a la incisión, y presentar al menos uno de los siguientes:

- Obtención de exudado purulento a través de un drenaje situado en el territorio anatómico afectado (órgano/espacio)
- Aislamiento de microorganismos en un cultivo obtenido de forma aséptica de los fluidos que emana el territorio anatómico afectado (órgano/espacio).
- Presencia de un absceso o de otras evidencias de infección en el paciente que afecten a órganos o espacios, vistas en el examen directo, o durante una reintervención o en el estudio histopatológico o radiológico.
- Diagnóstico de ILQ Órgano/Espacial por parte del cirujano o médico responsable.

*Se considera un material implantable no humano aquel cuerpo extraño (como una válvula cardíaca protésica, injertos vasculares no humanos, prótesis de cadera, etc) que es permanentemente colocada en un paciente durante la cirugía.

8.6.- ANEXO VI

Clasificación de Johnson para diagnóstico de infección de la herida quirúrgica

| | |
|----------|---|
| Grado 0. | Cicatrización Normal |
| Grado 1. | Eritema entorno a la línea de sutura, limitado a 1 cm |
| Grado 2. | Eritema de 1-5 cm |
| Grado 3. | > 5 cm de eritema e induración |
| Grado 4. | Drenaje purulento tanto espontáneo como tras drenaje quirúrgico |
| Grado 5. | Fístula Orocutánea |

Notas: La clasificación de Johnson considera infección a la presencia de drenaje espontáneo o tras un drenaje quirúrgico, con o sin celulitis acompañante, o la presencia de una fístula, o el fracaso del colgajo reconstructivo. La dehiscencia de la herida, la necrosis isquémica de los bordes del colgajo no se consideran como infección.

8.7.- ANEXO VII: Modelo de Consentimiento Informado

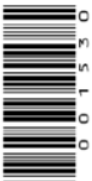
JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

| | |
|---|--|
| CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO "REINA SOFÍA" | SERVICIO DE Cirugía Oral y Maxilofacial |
| 1 | DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) Extracción de Fuidos Biológicos: Sangre y Exudado de herida quirúrgica. |
| <p>Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.</p> <p>Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.</p> <p>Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.</p> <p>(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.</p> | |
| 1.1 LO QUE USTED DEBE SABER: | |
| EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE: La recolección de fluidos biológicos como la sangre y el exudado en el perioperatorio de cirugía de cabeza y cuello, y su posterior estudio, nos permitirán evaluar la repercusión que tiene la inflamación y el estrés oxidativo sobre la cicatrización. | |
| CÓMO SE REALIZA: Las muestras de sangre se le tomarán el día del ingreso, una vez en la planta de hospitalización, cuando le vayan a coger la vía venosa periférica, y posteriormente se tomarán de una vía periférica o central que ya esté utilizándose. Por lo tanto no se le realizará ningún pinchazo con motivo de este estudio. Por su parte, las muestras de exudado de la herida quirúrgica se tomarán de los recipientes colectores de drenaje que se colocan de forma habitual tras cada cirugía. En el postoperatorio, y en función de la evolución, es posible que se le solicite una analítica de sangre para valorar la respuesta que ha tenido a la cirugía. | |
| QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ: Usted no experimentará sensaciones molestas, ya que se trata de la recolección de fluidos a través de vías ya establecidas (vías venosas y drenajes quirúrgicos). | |
| EN QUÉ LE BENEFICIARÁ: | |



| |
|--|
| <p>El estudio de la cicatrización de los tejidos operados nos permite realizar avances en la ciencia médica que posibilitan día a día hacer cirugía cada vez más seguras para el paciente.</p> |
| <p>OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO: Para este estudio que vamos a realizar sólo nos son útiles las muestras antes referidas.</p> |

| | |
|--|--|
| CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO "REINA SOFÍA" | SERVICIO DE Cirugía Oral y Maxilofacial |
| QUÉ RIESGOS TIENE: Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención. <ul style="list-style-type: none"> • LOS MÁS FRECUENTES: <ul style="list-style-type: none"> - Pérdida del drenaje y necesidad de recolocación del mismo - Pérdida de vía venosa y necesidad de recolocación de la misma. • LOS MÁS GRAVES: <ul style="list-style-type: none"> - Infección del sitio quirúrgico por manipulación del drenaje - Flebitis post-extracción • LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD: | |
| SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA: | |
| OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional): | |
| OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO: <ul style="list-style-type: none"> - A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente. - A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento. - También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial. | |

| | |
|---|--|
| CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO "REINA SOFÍA" | SERVICIO DE Cirugía Oral y Maxilofacial |
| 1.2 IMÁGENES EXPLICATIVAS | |
| En este espacio podrán insertarse con carácter opcional imágenes explicativas, esquemas anatómicos, pictogramas etc. que faciliten y permitan explicar de manera más sencilla la información al paciente. | |

| | | |
|--|--|--|
| CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO "REINA SOFÍA" | | SERVICIO DE Cirugía Oral y Maxilofacial |
| 2 | CONSENTIMIENTO INFORMADO | |
| 2.1 | DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE (sólo en caso de incapacidad del/de la paciente) | |
| APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE | | DNI / NIE |
| APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL | | DNI / NIE |

| | | | |
|--------------------|--|-------|-------|
| 2.2 | PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO | | |
| APELLIDOS Y NOMBRE | | FECHA | FIRMA |
| APELLIDOS Y NOMBRE | | FECHA | FIRMA |
| APELLIDOS Y NOMBRE | | FECHA | FIRMA |
| APELLIDOS Y NOMBRE | | FECHA | FIRMA |
| APELLIDOS Y NOMBRE | | FECHA | FIRMA |

| | | | |
|---|-----------------------|--|--|
| 2.3 | CONSENTIMIENTO | | |
| <p>Yo, D/Dña _____, manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.</p> <p>NOTA: Márquese con una cruz.</p> <p>En _____ a _____ de _____ de _____</p> <p>EL/LA PACIENTE _____ EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)</p> <p>Fdo.: _____ Fdo.: _____</p> | | | |

001530

| | |
|--|--|
| CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO "REINA SOFÍA" | SERVICIO DE Cirugía Oral y Maxilofacial |
|--|--|

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN

Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)

Fdo.:

Fdo.:

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña. _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)

Fdo.:

Fdo.:

8.8.- ANEXO VIII: Curriculum Vitae del Doctorando

CURRICULUM VITAE **- Alberto Candau Alvarez -** **- Cirugía Oral y Maxilofacial -**

DATOS PERSONALES:

Nombre: Alberto Candau Alvarez

Fecha de Nacimiento: 6-Septiembre-1984

Dirección: Avda/ República Argentina nº 24, 3º CP: 14004 Córdoba

Teléfono Fijo: 957-23-36-53 Teléfono Móvil: 647-76-95-28

Mail: dr.candau Alvarez@gmail.com

DNI: 30981885B

Permiso de Conducir: B (desde enero 2002)

DATOS ACADÉMICOS:

- Ingreso en Facultad de Medicina de Córdoba en la promoción 2002-2008, con las siguientes calificaciones:
 - o Aprobados: 41 créditos
 - o Notables: 112 créditos
 - o Sobresalientes: 160 créditos
 - o Matriculas de Honor: 95 créditos.
- “First Certificate Exam”, obtenido en la convocatoria de Enero-2012. Cambridge.
- Curso Intensivo MIR Asturias (Prof. Jaime Baladrón) para la preparación de la convocatoria MIR 2009. Puesto final en la elección de especialidad: 251.
- Estudios de 3º Grado por la Universidad de Córdoba, en el Departamento de Especialidades Medico-Quirúrgicas, Bienio 2008-2010, obteniendo la calificación de Sobresaliente.
- Tesis Doctoral inscrita en Marzo 2011 por la Universidad de Córdoba. Título: “Biomarcadores en la predicción de infección de sitio quirúrgico en el vaciamiento cervical ganglionar”. Fecha prevista de defensa en Curso Académico 2014/15.

- Experto en Implantología por la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial, auspiciado por la Universidad de Burgos (2012-2014)
- Profesor del Master Universitario de Cirugía Oral, Implantología y Rehabilitación Implantoprotésica de la Universidad de Córdoba (desde 2014).
- Master en Medicina Estética. Universidad de Córdoba. IX Promoción (2013-2014)

MÉRITOS UNIVERSITARIOS

Como Alumno Interno/Alumno Colaborador de Departamento, he estado en:

- 1º Curso (2002): Anatomía Humana. Prof. Lancho Alonso
- 2º Curso (2003): Inmunología. Prof. Peña Martínez
- 3º Curso (2004): Radiología. Profa. Martínez-Paredes.
- 5º Curso (2006): Pediatría. Prof. Pérez Navero
- 6º Curso (2007): Cirugía General. Prof. Rufián Peña.

11- Como Prácticas Voluntarias Adicionales al plan de estudios oficial:

- Cirugía General (Dr. Arévalo) durante 4º curso: 4 semanas
- Cirugía Cardiovascular (Dr. Concha) durante el verano de 2004: 5 semanas
- Cirugía Plástica (Dres. De Haro, Benitez y Redondo): Julio 2006: 4 semanas
- Cirugía Oral y Maxilofacial (Dres. Dean, Ruiz Masera, Arevalo y Alamillos): Septiembre 2006: 4 semanas.
- Otorrinolaringología (Dr. Julio Ortega) durante 4º curso: 4 semanas
- Urología (Dr. Prieto) durante 5º curso: 2 semanas

DATOS PROFESIONALES

- Comienzo la Residencia de Cirugía Oral y Maxilofacial en el Hospital Universitario Reina Sofía el 19 de mayo de 2009.
- Rotatorio en Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo (3 meses)
- Rotatorio en Servicio de UCI (2 meses)
- Durante este periodo de residencia he realizado los siguientes cursos
 - Atención al Traumatizado Grave (IAVANTE)
 - Fibrinolisis en Urgencias Extrahospitalarias (IAVANTE)
 - Manejo Experto del Diagnóstico por la Imagen (IAVANTE)

- Entrenamiento en Soporte Vital Avanzado para médicos (IAVANTE)
- Actualización en manejo de Diabetes (PCCEIR)
- Cursos de Acogida a Residentes (PCCEIR)
- Curso sobre Urgencias (PCCEIR)
- Curso sobre Radiología de Urgencias (PCCEIR)
- Habilidades en la Comunicación con el Paciente (Modulo 2. PCCEIR)
- Regeneración Ósea mediante Aloinjerto (Córdoba 6 marzo 2010, organizado por Clínicas Maxilodental)

- SEGUNDO AÑO DE RESIDENCIA -

- V jornadas andaluzas en Implantología (Córdoba 19 junio 2010, organizado por Clínicas Maxilodental) Reconocido de Interés Científico por la Asociación Andaluza de Cirugía Oral y Maxilofacial (AACOMF). Solicitada acreditación de formación continuada (ACSA).
- II Curso de Técnicas Implantológicas en Cirugía Oral y Maxilofacial (Madrid 15-16 octubre 2010) Organizado por AstraTech. Reconocido de interés científico por la SECOM.
- Curso avanzado del Software de Gestión y Tratamiento de Imágenes Radiográficas Digitales para uso Dental NNT Viewer.
- Curso de Cirugía Ortognática (San Sebastián, 22-24 octubre 2010) Organizado por Osteoplac. Dres. Jorge Ayala y Pedro Solé.
- Cirugía Reconstructiva y Trasplante Facial, organizado por la SECOM en Madrid 26 y 27 de noviembre de 2010.
- XI Congreso de la Sociedad Andaluza de Cirugía Oral y Maxilofacial, en Sevilla 28 y 29 de enero 2011.
- V Curso básico de formación en Dolor. BLOQUEOS PERI E INTRAARTICULARES. Málaga 10 y 11 de Febrero de 2011. Acreditado por el Consejo General de Colegios de Médicos con 1,5 créditos.
- V Curso básico de formación en Dolor. DOLOR REFRACTARIO. Málaga 10 y 11 de Febrero de 2011. Acreditado por el Consejo General de Colegios de Médicos con 1,5 créditos.

- V Curso básico de formación en Dolor. DOLOR ONCOLÓGICO. Málaga 10 y 11 de Febrero de 2011. Acreditado por el Consejo General de Colegios de Médicos con 1,5 créditos.
- XCIX Reunión de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura, en Badajoz 2 de abril 2011.

TERCER AÑO DE RESIDENCIA

- Jornadas Doctorales “Doctores para la Innovación” celebradas en la Universidad de Córdoba los días 15 y 16 de junio de 2011, con una duración de 27 horas.
- Curso-Taller CEOMS de formación continuada “Actualización en Cirugía Reconstructiva de Cabeza y Cuello”, celebrada en el Hospital Universitario “La Paz”, Madrid 21-24 de Septiembre de 2011.
- Rotación externa de excelencia en el Hospital Chang Gung Memorial, en Linkou (Taiwan) durante los meses de enero, febrero y marzo de 2012 con los siguientes profesores:
 - Microcirugía reconstructiva Post-oncológica: Dr. Fu Chan Wei.
 - Microcirugía de nervio periférico-parálisis facial: Dr. David Chuang.
 - Cirugía Craneofacial y Ortognática: Dr. Yu Ray Chen.
- IV Symposium de la AACOMF. Celebrado en Córdoba los días 20-21 de enero de 2012.

CUARTO AÑO DE RESIDENCIA

- 14 Congreso de Cirugía Oral e Implantología. Celebrado en Badajoz de los días 31 de mayo a 1 de Junio. Organizado por la SECOM.
- Título de Experto Universitario en Implantología Oral (2012-2014), por la Universidad de Burgos.
- VIII Curso de formación avanzada en protección y experimentación animal por la Universidad de Córdoba (Junio 2012)
- Certificado de competencia de bienestar animal en animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, Categoría “C”. Expedido por la Consejería de Agricultura, Pesca y Medio Ambiente con fecha de 20-septiembre-2012. Sevilla.

- Estancias formativas en Clínica Planas (Barcelona) durante los meses de Septiembre y Octubre, con actividad dedicada a la microcirugía capilar y estética facial.
- XVIII Internacional Course on Plastic and Aesthetic Surgery. Celebrado en Clínica Planas (Barcelona), los días 26, 27 y 28 de Septiembre de 2012. Acreditado con 3 créditos por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.
- Curso de Certificación para el tratamiento de la roncopatía y la apnea obstructiva del sueño mediante dispositivos de avance mandibular “Orthopnea”. Malaga, 20 de Octubre 2012
- Curso de Cirugía ATM articulación temporomandibular, celebrado en Madrid los días 23 y 24 de noviembre 2012. Organizado por la SECOM.
- XII Congreso de la Asociación Andaluza de Cirugía Oral y Maxilofacial (AACOMF), celebrado en Cadiz los días 14 y 15 de febrero de 2013.
- Rotación externa de excelencia en el Hospital Dr. Manuel Gea Gonzalez (México DF, México) durante los meses de febrero, marzo y abril de 2013, con los siguientes profesores:
 - Cirugía Craneofacial: Dr. Fernando Molina.
 - Cirugía Estética Facial: Dr. Fernando Molina
 - Cirugía del nervio periférico y la parálisis facial: Dr. Alexander Cárdenas
 - Cirugía de Labio-Paladar Hendido: Dra. Marcia Perez

QUINTO AÑO DE RESIDENCIA.

- XXII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM), celebrado en Córdoba del 5 al 7 de junio de 2013. Acreditado con 2,41 créditos.
- Participación como ponente en los Webinars organizados por la Asociación Andaluza de Cirugía Oral y Maxilofacial (AACOMF) , con el tema “Papel del Cirujano Oral y Maxilofacial en el manejo de la Apnea Obstructiva del Sueño”. Julio 2013.

- X Curso de Implantología Básica para residentes de los dos últimos años de Cirugía Oral y Maxilofacial, organizado por la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM), patrocinado por Mozo-Grau, los días 20-22 de Junio de 2013. Valladolid.
- V Symposium AACOMF: “Patología de las glándulas salivales”. Málaga 21 y 22 de febrero de 2014. Acreditado con 0,9 créditos por la Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación.
- Participación en el ciclo “SESIONES BIBLIOGRÁFICAS Y PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS DE CIRUGÍA MAXILOFACIAL” perteneciente al Programa Formativo Acreditado por la Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación de la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales con NIVEL AVANZADO (XFB74_00)
 - Actualización en cirugía Craneofacial. 16-mayo-2013. 0,17 créditos.
 - Técnicas Quirúrgicas de la fisura palatina. Cronología de tratamiento. 17-junio-2013. 0,17 créditos
 - Quistes y Fístulas Cervicales Congénitos. 24-junio-2013
 - Medicina Estética en Cirugía Maxilofacial. 2-septiembre-2013
 - Distracción Osteogénica en Pacientes Pediátricos. 16-septiembre-2013
 - Abordaje Quirúrgico de la ATM. Técnicas. 23-septiembre-2013
 - Casos clínicos de la consulta de Cirugía Oral y Maxilofacial. 30-septiembre-2013
- MÁSTER en Medicina Estética por la Universidad de Córdoba (IX Promoción).
 - Acreditación para el uso en medicina estética de la toxina botulínica (2,5 créditos) por la Universidad de Córdoba
 - Acreditación en Urgencias y Emergencias (3 créditos) por la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES).

- Docente en el I Curso Online de Cirugía Oral de la AACOMF, con la ponencia “**Fundamentos en regeneración ósea e injertos orales**”. 21 de Mayo 2014.
- XV Congreso de Cirugía Oral e Implantología de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM), Palma de Mallorca 12-13 de junio de 2014.

CAPITULOS DE LIBROS:

- 1- **Libro:** CASOS CLÍNICOS EN CIRUGÍA. PREMIOS NYCOMED. Publicado por: EDITORIAL JUSTIM S. L.

Capítulo: UTILIDAD DE TACHOSIL TRAS TIROIDECTOMÍA TOTAL POR CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES EN PACIENTE CON ALTO RIESGO DE SANGRADO POSTQUIRÚRGICO.

Autores: CANDAU ÁLVAREZ A, MEDINA FERNÁNDEZ FJ, SÁNCHEZ DE PUERTA F, DEL CASTILLO MORILLA A.

Año: 2009

ISBN: 978-84-693-1257-5

- 2- **Libro:** Manual de Otorrinolaringología

Capítulo: 19. Patología oral no tumoral

Autores: Alberto Candau Alvarez y Alicia Dean Ferrer

Año: 2013

ISBN: 978-1492916260

PERTENENCIA A SOCIEDADES CIENTIFICAS E INVESTIGADORAS:

- 1- Miembro del grupo de investigación del Servicio Andaluz de Salud “Grupo de Estudio y Mejora para el Uso Adecuado de Fármacos (GEMAF)” Coordinada por el Dr. D. Miguel Ángel Ortiz Arjona, según reunión Extraordinaria de la Comisión de Ética e Investigación celebrada el día 29 de septiembre de 2010, siendo presidente de la misma el Director de Salud D. Jesús Gonzalez Lama.
- 2- Miembro de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM) desde 2009.
- 3- Miembro de la Asociación para la Osteosíntesis en Cirugía Maxilofacial (AO-CMF) desde 2010.
- 4- Miembro de la Asociación Andaluza de Cirugía Oral y Maxilofacial (AACOMF) desde 2012
- 5- Miembro de la Sociedad Española de Medicina Oral del Sueño (SEMODS) desde 2012.

ARTÍCULOS PUBLICADOS:

- 1- **Candau A**, Valenzuela B, Dean A, Alamillos FJ. Wegener’s granulomatosis with oral mucosal involvement as first manifestation. Acta Otorrinolaringol Esp 2014;65:53-5.
- 2- Pozo-Laderas JC, Pontes-Moreno A, Robles-Arista JC, Bautista-Rodriguez MD, **Candau-Alvarez A**, Caro-Cuenca MT, Linares-Sicilia MJ. Mixed invasive fungal infection due to Rhizomucor pusillus and Aspergillus niger in an immunocompetent patient. Rev Iberoam Micol. 2013;11:24-7.

- 3- **Candau-Alvarez A**, Dean Ferrer A, Alamillos Granados FJ, Heredero Jung S, García García B, Ruiz Masera JJ, Arevalo Arevalo R, Zafra Camacho FJ, Valenzuela Salas B.
Verrucous Carcinoma of the oral mucosa: An epidemiological and follow-up study of patients treated with surgery in last 5 years. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2014. (Aceptado el 9 de Marzo de 2014, en prensa).
- 4- **Candau-Alvarez A**, Linares-Sicilia MJ, Dean-Ferrer A, Pérez-Navero JL. The role of postoperative drainage fluid culture in the prediction of surgical site infection after major head and neck oncological surgery. Br J Oral Maxillofac Surg 2014. (Aceptado el 11 de Julio de 2014, en prensa).
- 5- **Candau-Alvarez A**, Dean Ferrer A, Alamillos Granados FJ, Heredero Jung S. ¿Cuál es su diagnóstico? / Schwannoma de nervio facial. Rev Esp Cir Oral Maxilofac 2014. (Aceptado el 3 de Junio de 2014, en prensa).
- 6- **Candau-Alvarez A**, Gil-Campos M, De la Torre-Aguilar MJ, Llorente Cantarero F, Lopez Miranda J, Perez-Navero JL. Early modification in IL-1beta and TNF-alpha profile can predict surgical-site infection after cervical neck dissection in oral cancer. Head Neck 2014 (Pendiente de contestación del editor de la revista).

APORTACIONES EN REUNIONES CIENTÍFICAS:

- 1- 19º Congreso SAMFyC. Palacio de congresos de Cádiz, 20 junio 2009.
 - “*Interacciones Entre fármacos en pacientes ambulatorios polimedicados en un ámbito rural*”. Ortiz Arjona, MA; Polonio Enríquez, R; Bohollo de Austria, F; Reguillo Granados, A; **Candau Alvarez, A**; Cuenca Bueno, E. (Comunicación oral)

- *“Mejora de la calidad en farmacoterapia, detección y prevención de interacciones farmacológicas en pacientes ancianos polimedicados”*. Ortiz Arjona, MA; Bohollo de Austria, F; Polonio Enríquez, R; Lucena Rabaneda, R; **Candau Alvarez, A**; Perea Orpez, J. (Comunicación oral)
- 2- 8º Encuentro de Procesos Asistenciales Integrados, organizado por la consejería de Salud en Sevilla, 2 Diciembre 2009.
- *“Utilidad del Doppler en el proceso de Riesgo Cardiovascular”* Ortiz Arjona, MA; Lucena Rabaneda, R; **Candau Alvarez, A**. (Comunicación oral)
- 3- 19º Congreso de la Sociedad Andaluza de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular (SAHTA). Granada 5-7 Noviembre 2009.
- *“Mejora en el Control de la HTA mediante la corrección de las interacciones farmacológicas”*. Ortiz Arjona, MA; Lucena Rabaneda, R; Cuenca Bueno, E; Polonio Enriquez, R; Bohollo de Austria, F; **Candau Alvarez, A**. (Comunicación oral)
- 4- XIII Congreso de Cirugía Oral e Implantología, organizado por la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). Pamplona 2-4 Junio de 2010.
- *“Reconstrucción mandibular y de suelo de boca con peroné en doble barra, isla cutánea e implantes osteointegrados”*. A. Dean Ferrer, F.J. Alamillos Granados, J.J. Ruiz Masera, C. Miranda Ferrol, C. Centella Gutiérrez, S. García Álvarez, **A. Candau Álvarez**.
 - *“PLACAS DE RECONSTRUCCIÓN MANDIBULAR ANATÓMICAMENTE PREFORMADAS: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO”*. S. García Álvarez, A. Dean Ferrer, F.J. Alamillos Granados, J.J. Ruiz Masera, R. Arévalo Arévalo, S. Heredero Jung, **A. Candau Álvarez**, C. Miranda Ferrol, C. Centella Gutiérrez.

- *“TRATAMIENTO DE LAS FRACTURAS ORBITARIAS CON MALLAS DE TITANIO PREFORMADAS”*. C. Miranda Ferrol, S. Heredero Jung, A. Dean Ferrer, F.J. Alamillos Granados, J.J. Ruiz Masera, R. Arévalo Arévalo, B. Valenzuela Salas, C. Centella Gutiérrez, S. García Álvarez, **A. Candau Álvarez**.
- *“RABDOMIOSARCOMAS DE CABEZA Y CUELLO. ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE DOS CASOS CLÍNICOS”*. S. García Álvarez, A. Dean Ferrer, F.J. Alamillos Granados, C. Miranda Ferrol, C. Centella Gutiérrez, **A. Candau Álvarez**, S. Heredero Jung, J.J. Ruiz Masera, R. Arévalo Arévalo, J. Casana Merino.
- *“HISTIOCITOSIS SINUSAL CON ADENOPATÍAS MASIVAS”*. C. Miranda Ferrol, A. Dean Ferrer, C. Centella Gutiérrez, S. García Álvarez, **A. Candau Álvarez**, J.J. Ruiz Masera, S. Heredero Jung, R. Arévalo Arévalo, B. Valenzuela Salas, J.M. Casana Merino.
- *“APLICACIÓN DE LA CIRUGIA GUIADA POR ORDENADOR EN LA COLOCACIÓN DE IMPLANTES CIGOMÁTICOS”*. J.J. Ruiz Masera, **A. Candau Alvarez**, F. Zafra Camacho, R. Sierra Prefasi, C. Adame Rivas, D. López Vaquero.

5- XI Congreso de la Sociedad Andaluza de Cirugía Oral y Maxilofacial, en Sevilla 28 y 29 de enero 2011.

- *“Malformaciones craneofaciales en la infancia: estudio epidemiológico de los casos de fisuras orofaciales en el Hospital Universitario Reina Sofía entre los años 1975 y 2009”*. **Candau A**, Dean A, Heredero S, Perez Navero JL. (Comunicación oral)
- *“Ránula cervical: Descripción de un caso y revisión de la bibliografía”* **Candau A**, Ruiz JJ, Casana JM, Dean A, Alamillos FJ, Arevalo RE, Heredero S, Valenzuela B, García S, Gallardo MA. (Poster).

- *“Tumoración orbitaria con distopia ocular y proptosis. Reconstrucción mediante prótesis de PEEK”*. Dean A, Solivera J, Heredero S, Alamillos FJ, García S, **Candau A**. (Poster)
 - *“Colgajo sural medial en la reconstrucción de defectos intraorales. Comparación con el colgajo radial, cubital, anterolateral de muslo y lateral de brazo”*. Dean A, Heredero S, Alamillos FJ, Garcia S, **Candau A**, Gallardo MA. (Poster)
- 6- XCIC Reunion de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura, celebrada en Badajoz el 2-4-2011.
- *“Malformaciones craneofaciales en la infancia: estudio epidemiológico de los casos de fisuras orofaciales en el Hospital Universitario Reina Sofía entre los años 1975 y 2009”*. **Candau Alvarez A**, Perez Navero JL, de la Torre Aguilar MJ, Llorente Cantarero FJ, Gil Campos M, Dean Ferrer A, Heredero Jung S, Ortiz Arjona MA. Presentado en la Recibió el premio a la 2º Mejor Comunicación Oral, dotado con un premio en metálico de 300 euros. (Comunicación Oral)
- 7- III Jornadas Multidisciplinares de Ulceras por Presion y Heridas Crónicas, días 5,6 y 7 de Mayo 2011. Málaga.
- *“Tratamientos Quirúrgicos de las Ulceras Crónicas: Evidencias Científicas”*. **CANDAU ALVAREZ, A.**; POLONIO ENRIQUEZ, R. ; VILLALBA TORO, A. BOHOLLO DE AUSTRIA, F; LUCENA RABANEDA, R ; ORTIZ ARJONA, M.A.
- 8- I Congreso de la Sociedad Española de Cabeza y Cuello (XXVI Congreso de la Sociedad Española de Cirujanos de Cabeza y Cuello). Toledo, 20-22 Octubre 2010. Acreditado con 2,3 créditos.
- *“Colgajo de perforantes sural medial en la reconstrucción intraoral postoncológica”* Dean A, Heredero S, Alamillos FJ, Garcia S, **Candau Alvarez A**, Centella, C. (Poster)

9- III Jornadas para jóvenes investigadores. Organizada por IMIBIC. Córdoba, 16 de abril de 2012.

- “Prediction of surgical-site infection after head and neck cancer: is it possible?”. **Candau Alvarez A**, Perez Navero JL, Dean Ferrer A.

10- 14 Congreso de Cirugia Oral e Implantología. Badajoz, 31 mayo-1 junio de 2012.

- “Queilitis Actínica: actualización, epidemiología y estudio histopatológico”. **Candau-Alvarez A**, Dean Ferrer A, Sanchez Sanchez R, García García B, Centella Gutierrez I, García Alvarez S. (Comunicación tipo Poster con defensa oral).
- “Masa de comportamiento biológico incierto en rama ascendente mandibular”. **Candau-Alvarez A**, Alamillos Granados FJ, Dean Ferrer A, Centella Gutierrez I, García Alvarez S, García García B. (Comunicación tipo Poster con defensa oral).
- “Úlceras orales como manifestación de la leishmaniasis visceral”. García García B, Zafra Camacho F, Dean Ferrer A, Centella Gutierrez I, García Alvarez S, **Candau-Alvarez A**.

11- XII Congreso de la Asociacion Andaluza de Cirugía Oral y Maxilofacial, celebrado en Cádiz del 14 al 15 de febrero de 2013.

- “PREVALENCIA DE LA COLONIZACIÓN POR CEPAS RESISTENTES A AMOXICILINA/CLAVULANICO EN EL LÍQUIDO DE DRENAJE TRAS UN VACIAMIENTO CERVICAL GANGLIONAR”. Autores: **Candau Alvarez A**, Solís Cuesta F, Dean Ferrer A, Pérez-Navero JL. (Comunicación Oral).
- “USOS DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN LA PATOLOGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL”. Autores: **Candau Alvarez A**, Alamillos Granados FJ, Dean Ferrer A, García Alvarez S, García García B, Murga Oporto L. (Comunicación Oral).

12- XXII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM), celebrado en Córdoba del 5 al 7 de Junio de 2013. Acreditado con 2,41 créditos.

- “SCREENING DE LA INFECCIÓN DEL LECHO QUIRÚRGICO DEL VACIAMIENTO CERVICAL GANGLIONAR MEDIANTE CULTIVO DEL LÍQUIDO DE DRENAJE POSQUIRÚRGICO”. Autores: **Candau Alvarez A**, Solis Cuesta F, Dean Ferrer A, Perez-Navero JL, García Alvarez S, García García B. (Comunicación Oral).
- “LA PARÓTIDA COMO PRIMER ESCALÓN GANGLIONAR EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA DEL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEZA Y CUELLO”. Autores: García Alvarez S, Dean Ferrer A, Centella Gutierrez C, **Candau Alvarez A**, García García B. (Comunicación Oral)
- “PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE UN MIXOMA ODONTOGÉNICO MANDIBULAR CON EL SOFTWARE IPLAN DE BRAINLAB”. Autores: García Alvarez S, Dean Ferrer A, Zafra Camacho F, Centella Gutierrez I, **Candau Alvarez A**, García García B. (Comunicación Oral).
- “OSTEONECROSIS MANDIBULAR ASOCIADA A LA TERAPIA CON DENOSUMAB TRATADA CON TERIPARATIDA. A PROPÓSITO DE UN CASO”. Autores: García García B, Dean Ferrer A, García Alvarez S, **Candau Alvarez A**. (Poster con Defensa Oral. PREMIADO COMO MEJOR POSTER)
- “MUCORMICOSIS CERVICOFACIAL: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA”. Autores: **Candau Alvarez A**, Dean Ferrer A, Zafra Camacho F, Heredero Jung S, Linares Sicilia MJ, Pozo Laderas JC. (Poster)

- “HIPERPLASIA CONDÍLEA UNILATERAL: ESTUDIO DE 23 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA”. Autores: **Candau Alvarez A**, Dean Ferrer A, Alamillos Granados FJ, Ruiz Masera JJ, García Alvarez S, García García B. (Poster con defensa oral).
- “PLANIFICACIÓN POR ORDENADOR Y NAVEGACIÓN INTRAOPERATORIA EN FRACTURAS ORBITARIAS”. Autores: Alamillos Granados FJ, Dean Ferrer A, Heredero Jung S, García Alvarez S, **Candau Alvarez A**, García García B. (Comunicación Oral).
- “PLANIFICACIÓN POR ORDENADOR Y NAVEGACIÓN INTRAOPERATORIA EN FRACTURAS ORBITARIAS”. Autores: Alamillos Granados FJ, Dean Ferrer A, Heredero Jung S, García Alvarez S, **Candau Alvarez A**, García García B. (Poster).

13- Congreso Internacional de Cirugía Oral y Maxilofacial (ICOMS). Barcelona 21-24 Octubre, 2013.

- “Denosumab: a potential new and innovative treatment option for central giant cell.” Alamillos FJ, Quesada JM, Dean A, **Candau A**, García B. (POSTER)
- “Computer planning and intraoperative navigation in head and neck oncology”. Dean A, Alamillos F, Heredero S, García S, **Candau A**, García B. (POSTER)

14- V Jornadas de Jovenes Investigadores, organizado por el Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), el 6 de mayo de 2014.

- “Post-surgical drainage fluid as predictor marker of Surgical-site infection after Cervical Neck Dissection”. **Candau Alvarez, Alberto** ;Dean Ferrer, Alicia ;Gil Campos, Mercedes ;De la Torre Aguilar, Maria Jose ;Heredero Jung, Susana ;Linares Sicilia, Maria Jose ;Perez Navero, Juan Luis.

15- XV Congreso de Cirugía Oral e Implantología de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM), Palma de Mallorca 12-13 de junio de 2014.

- ¿Qué factores determinan la supervivencia de los implantes cigomáticos?, Una revisión de la literatura. García-García B, Dean-Ferrer A, **Candau-Alvarez A**, Alamillos-Granados FJ. Comunicación Oral.

- PAPEL DE LAS INTERLEUQUINAS DEL LIQUIDO DE DRENAJE EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA INFECCIÓN DEL LECHO QUIRÚRGICO. **Candau-Alvarez, A.**; Perez-Navero, J.L.; Dean-Ferrer, A.; García-García, B.; De la Torre-Aguilar, M.J.; Gil-Campos, M. Comunicación Oral. PREMIADA CON EL PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL, dotado con 300 euros y diploma acreditativo.

8.9.- ANEXO IX: Candau-Alvarez et al. The role of postoperative drainage fluid culture in the prediction of surgical site infection after major head and neck oncological surgery. Br J Oral Maxillofac Surg 2014.

1/9/2014

Gmail - Your submission BJOMS-D-14-00245R1



Alberto Candau Alvarez <dr.candauvalvarez@gmail.com>

Your submission BJOMS-D-14-00245R1

1 mensaje

Jacqui Merrison <BJOMS@elsevier.com>
Para: dr.candauvalvarez@gmail.com

11 de julio de 2014, 10:40

Journal title: The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery
Corresponding author: Dr. Alberto Candau-Alvarez
Article title: The role of postoperative drainage fluid culture in the prediction of surgical site infection after major head and neck oncological surgery.
Manuscript number: BJOMS-D-14-00245R1

Dear Dr. Candau-Alvarez,

Thanks for making the changes to the paper as requested by our reviewers. I enjoyed reading it. I'm very happy to accept this now subject to checking of data etc and quality control by our technical editors, and statistical review if required.

Whilst your paper is with the Technical Editor the status will read "With Editor" however your paper is being processed.

As soon as your paper has been technically edited a 2nd formal acceptance email will be sent. You will receive the page proof from the Publishers in due course. This can sometimes take 3-4 months, therefore we would ask if you could please be patient. Minor queries may appear at this proof stage, and in the unlikely event that there are major issues, the technical team will contact you directly prior to the proofs being sent.

Thank you again for your contribution to BJOMS.

Best wishes

David A Mitchell
Honorary Editor BJOMS

The role of postoperative drainage fluid culture in the prediction of surgical site infection after major head and neck oncological surgery

Abstract

Surgical-site infection (SSI) after major head and neck oncological surgery increases mortality and morbidity. The present prospective pilot study aims to assess the efficacy of cervical neck dissection (CND) drainage exudate culture as a predictor marker of SSI. A sample of 112 head and neck squamous cell cancer patients were treated in the last two years. A 40 cohort of this sample was recruited meeting the proposed inclusion criteria in our study. Six patients developed SSI (15%). Reconstruction with pedicled flaps over local or micro flaps, surgery duration over 7 hours, the presence of tracheostomy and bilateral CND were considered risk factors ($p < 0,05$). Negative culture of drainage on postoperative day +3 predicts the nonappearance of SSI with a Negative Predictive Value (NPV) of 96.15%.

Keywords: Oral cancer, Microbiology, Drainage, Surgical wound infection, Prognosis, Screening.

Introduction

The aspiration drainage procedure allows a clean suction of the wound exudate with a low risk of wound contamination¹. Drainage microbial colonization is an independent risk factor for the appearance of surgical-site infection (SSI).² We aim to assess the

efficacy of drainage exudate culture as a predictor marker for the development of SSI in major head and neck squamous cell cancer (HNSCC) patients.

Patients and Methods

This prospective pilot study was approved by the institutional Ethical Committee (N9-32-2011). We recruited 40 HNSCC patients among a total of 112 HNSCC patients treated in the last two years. The recruited cohort fitted the inclusion criteria that are as follows: unilateral or bilateral Cervical Neck Dissection (CND), no previous neck surgery, chemotherapy or radiotherapy, same antibiotic regime (amoxicillin/clavulanic 2gr preoperatively; 1gr/8h until drains were removed or no signs of infection were detected), corticosteroid treatment (dexamethasone 8mg/8h, in descending scale each 24-48h) and an aspiration drainage procedure into the CND site. Variables such as occurrence and nonappearance of SSI, age and gender, primary tumor localization, surgery and hospital length-of-stay are shown in Table 1. SSI was the main variable studied.

Drainage samples were drawn per patient in 2 ml aliquots on postoperative days +1, +3, +5, +7, transported in Amies Agar swabs (Deltalab, Rubí, Spain) and sent for a microbiological culture.

We only considered the diagnosis of “Deep-Incisional SSI” based on the CDC-1992 criteria³.

Sensitivity (Se), Specificity (Sp), Positive Predictive Value (PPV) and Negative Predictive Value (NPV) were calculated for SSI and the results of the culture. Se and Sp were assessed using a 2x2 contingency table (Table 2). The Statistical Package for Social Science software (PASW Statistic 18. Inc. Chicago, IL, USA) was used for statistical analyses.

Results

Data are described in Table 1. Six patients developed SSI (15%). Data about drains and cultures are shown in Table 2. Reconstruction with pedicled flaps over local or micro flaps (OR=24 (CI: 1.852 ±310.999), as well as surgery duration over 7h (OR=11.5 (CI:1.8-111.5) were considered risk factor The strains isolated are shown in Figure 1.

Se was of 83.33% and Sp of 73.53% on postoperative day +3. Se was of 100% on day +5. Sp decreased to 66.66% on day +5. PPV was lower on day +3 (35.71%) when compared with day +5 (37.5%). PNV was of 96.15% on day +3 and of 100% on day +5.

Discussion

The CDC-1992³ protocol for the diagnosis of SSI strictly defines “Superficial-Incisional”, “Deep-Incisional” and “Organ-Space” infections. In HNSCC surgery, superficial-SSI does not alter survival.⁴ CND infection does not expand to other organs or spaces, which is why our study mainly focuses on Deep-Incisional SSI. This type of SSI increases mortality, morbidity, hospital length-of-stay, and delays adjuvant treatment.⁵

The bilaterality of the CND, the presence of tracheostomy, surgery duration and the reconstruction with pedicled flaps were identified as risk factors, which are in consonance with the published literature.⁵⁻⁷

The present study primarily aimed to assess SSI in HNSCC patients. No previous studies were found to compare with our results. Strict inclusion criteria limited our sample size of 112 to 40 patients. The estimation of the final sample size was conducted taking similar studies as a reference.^{8,9}

Transferring the results obtained in our study is only valid for HNSCC patients fitting the proposed inclusion criteria, which is the main limitation of our study. The main applicability of this study is that in cases of negative drainage culture on postoperative day +3, patients would have a lower risk for SSI and consequently be discharged earlier. This would decrease morbidity associated to hospitalization and costs in addition.¹⁰ Further researches are required to confirm these results.

Conclusions

In this prospective pilot study, a negative drainage culture on postoperative day +3 predicts the nonappearance of a SSI in 96.15%.

Conflict of Interest

None declared.

Figure Caption

Figure 1: Isolated bacteria from the surgical drainage samples. SSI shows isolated organisms in n=6 patients who developed SSI. Colonization reveals isolated organisms in those patients who had positive culture but did not develop SSI.

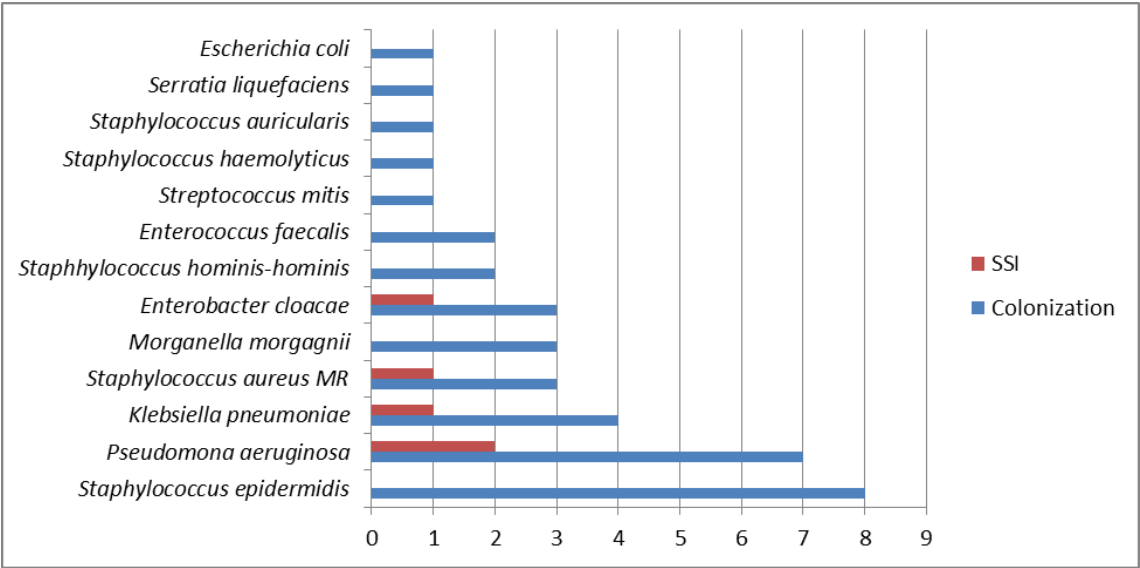


Table 1: Clinical details of the 40 HNSCC patients enrolled in this study, and statistical significance between SSI and Non-SSI patients. Either T-Student test and Chi-square test were performed with a Confidence Interval of 95%, and p value significance at 0,05. * Body Mass Index was calculated as $\text{weigh(kilograms)} / \text{height(meters)}^2$ **Lenght of Stay was analized with U-Mann Whitney test due to its non-normal distribution as it was stated after Shapiro-Wilk test. SSI=Surgical-Site Infection. ^(A) Pedicled flaps included: Pectoralis major flap (n=5) and Temporal myofascial flap (n=1). ^(B) Microvascular flap included: ALT (n=4), Fibula flap (n=3) and Medial Sural Flap (n=1). CND=Cervical Neck Dissection.

| Variable | SSI (n = 6) | Non SSI (n = 34) | p value |
|-----------------------------|----------------|---------------------|-------------|
| Sex | | | 0.15 |
| Male | 6 (100%) | 22 (64.7%) | |
| Female | 0 | 6 (35.3%) | |
| Body Mass Index* (mean(SD)) | 26.97 (5.61) | 28.67 (4.56) | 0.497 |
| Tumor site | | | 0.08 |
| Tongue | 1 (16.66%) | 13 (38.23%) | |
| Maxillary gingiva | 0 | 4 (11.7%) | |
| Mandibular gingiva | 2 (33.33%) | 3 (8.82%) | |
| Buccal mucosa | 0 | 3 (8.82%) | |
| Floor of the mouth | 3 (50%) | 5 (14.7%) | |
| Ganglionar metastases | 0 | 6 (17.64%) | |
| Diabetes | | | 1 |
| Yes | 1 (16.66%) | 8 (23.52%) | |
| No | 5 (83.44%) | 26 (76.48%) | |
| Tracheotomy | | | <u>0.01</u> |
| Yes | 6 (100%) | 13 (38.23%) | |

| | | | |
|------------------------------------|---------------|--------------|--------------|
| No | 0 | 21 (61.77%) | |
| Bilateral CND | | | <u>0.01</u> |
| Yes | 4 (66.66%) | 4 (11.76%) | |
| No | 2 (33.33%) | 30 (88.24%) | |
| Reconstruction Modality | | | <u>0.01</u> |
| Local Flaps | 1 (16.66%) | 24 (60%) | |
| Pedicled Flaps ^(A) | 3 (50%) | 3 (7.5%) | |
| Microvascular flaps ^(B) | 2 (33%) | 6 (15%) | |
| Communication oral cavity to neck | | | 0.654 |
| Yes | 3 (50%) | 12 (30%) | |
| No | 3 (50%) | 22 (70%) | |
| Duration of surgery (mean(SD)) | 8.95 (1.67) | 6.71 (2.93) | <u>0.043</u> |
| Length-of-stay** (mean (SD)) | 45.83 (43,87) | 13.18 (7.06) | <u>0.001</u> |

Table 2 Evolution of the cultures along the observational period. Chi-square test was performed with a Confidence Interval of 95%, and p value significance at 0,05.

| Days | p | Culture + | | Culture - | | Total |
|--------|-------------|-----------|--------|-----------|--------|-------|
| | | SSI | No SSI | SSI | No SSI | |
| Day +1 | 0.4 | 1 | 2 | 5 | 32 | 40 |
| Day +3 | <u>0.01</u> | 5 | 9 | 1 | 25 | 40 |
| Day +5 | <u>0.01</u> | 6 | 10 | 0 | 20 | 36 |
| Day +7 | <u>0.03</u> | 5 | 10 | 0 | 11 | 26 |

REFERENCES

- (1) Petsatodis G, Parziali M, Christodoulou AG, Hatzokos I, Chalidis BE. Prognostic value of suction drain tip culture in determining joint infection in primary and non-infected revision total hip arthroplasty: a prospective comparative study and review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009;129:1645-9.
- (2) Felipe WA, Werneck GL, Santoro-Lopes G. Surgical site infection among women discharged with a drain in situ after breast cancer surgery. *World J Surg* 2007;31:2293-9.
- (3) Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:606–8.
- (4) Penel N, Fournier C, Roussel-Delvallez M, Lefebvre D, Kara A, Mallet Y et al. Prognostic significance of wound infections following major head and neck cancer surgery: an open non-comparative prospective study. *Support Care Cancer* 2004;12:634-9.
- (5) Karakida K, Aoki T, Ota Y, Yamazaki H, Otsuru M, Takahashi M et al. Analysis of risk factors for surgical-site infections in 276 oral cancer surgeries with microvascular free-flap reconstructions at a single university hospital. *J Infect Chemother* 2010;16:334-9.
- (6) Cunha TF, Soares Melancia TA, Zagalo Fernandes Ribeiro CM, Almeida de Brito JA, Abreu Miguel SS, André Abreu Esteves Bogalhão do Casal D. Risk factors for surgical site infection in cervico-facial oncological surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40:443-8.
- (7) Kobayashi S, Gotohda N, Kato Y, Takahashi M, Kinoshita T. Infection control for prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2013;60:876-82.

- (8) Walia IS, Borle RM, Mehendiratta D, Yadav AO. Microbiology and antibiotic sensitivity of head and neck space infections of odontogenic origin. *J Maxillofac Oral Surg* 2014;13:16-21.
- (9) Ruiz-Tovar J, Cansado P, Perez-Soler M, Gomez MA, Llaver C, Calero P et al. Effect of gentamicin lavage of the axillary surgical bed after lymph node dissection on drainage. *Breast* 2013;22:874-8.
- (10) Lee MK, Dodson TB, Karimbux NY, Nalliah RP, Allareddy V. Effect of occurrence of infection-related never events on length of stay and hospital charges in patients undergoing radical neck dissection for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116:147-58.

8.10.- ANEXO X: Early modification in IL-1beta and TNF-alpha profile can predict surgical-site infection after cervical neck dissection in oral cancer. Head Neck 2014

Head & Neck



Head and Neck

Early modification in drainage IL-1beta and TNF-alpha best predict surgical-site infection after cervical neck dissection in oral cancer.

| | |
|-------------------------------|---|
| Journal: | Head & Neck |
| Manuscript ID: | Draft |
| Wiley - Manuscript type: | Original Article |
| Date Submitted by the Author: | n/a |
| Complete List of Authors: | Candau-Alvarez, Alberto; Hospital universitario Reina Sofía, Gil-Campos, Mercedes; Hospital universitario Reina Sofía, Research Department. Division of Inflammation and Metabolism De la Torre-Aguilar, Maria Jose; Hospital universitario Reina Sofía, Research Department. Division of Inflammation and Metabolism Llorente-Cantarero, Francisco; Hospital universitario Reina Sofía, Research Department. Division of Inflammation and Metabolism López-Miranda, Jose; Hospital universitario Reina Sofía, Internal Medicine Department Pérez-Navero, Juan Luis; Hospital universitario Reina Sofía, Research Department. Division of Inflammation and Metabolism |
| Key Words: | Oral Cancer, Drainage, Surgical-site Infection, Inflammatory response, Cytokine |
| | |

Title: Early modification in drainage IL-1beta and TNF-alpha best predict surgical-site infection after cervical neck dissection in oral cancer

Authors: Alberto Candau-Alvarez ¹MD MSc, Mercedes Gil-Campos ² PhD, Maria Jose De la Torre-Aguilar ² MD, Francisco Llorente-Cantarero ² PhD, Jose Lopez Miranda ³ PhD, Juan Luis Perez-Navero ² MD, PhD.

¹ Oral and Maxillofacial Surgery Department. Reina Sofia University Hospital. Av. Menendez Pidal s/n. 14004 Cordoba (Spain).

² Research Department, Division of Inflammation and Metabolism. Reina Sofia University Hospital, IMIBIC. Córdoba (Spain).

³ Internal Medicine Department. Reina Sofia University Hospital. IMIBIC. Córdoba (Spain)

This article had no funding source. Authors declare no conflict of interest.

Preliminary results of this study were presented at the 25th Congress of the Spanish Association of Oral and Maxillofacial Surgery, June 2014, Palma de Mallorca, Spain (Best Oral Communication Award).

Corresponding author and reprint requests:

Alberto Candau-Alvarez MD, MSc. Reina Sofia University Hospital.
Avda. Menendez Pidal s/n. C.P. 14004, Cordoba, Spain
E-mail: dr.candau-alvarez@gmail.com // ucip.lrs.sspa@juntadeandalucia.es
Tel: +34957010497 Fax: +34957010017

Running Title: Cytokine profile and Surgical-site infection in oral cancer.

Key Words: Oral cancer, Drainage, Surgical-site infection, Inflammatory response, Cytokine.

ABSTRACT

Background: Surgical-site infection (SSI) after cervical neck dissection (CND) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) increases morbimortality and delays adjuvant treatment. We aim to assess changes in cytokines levels in post-surgical drainage fluid after CND and its predictive value for the early diagnosis of SSI.

Methods: An observational prospective pilot study of 39 HNSCC patients undergoing CND among 112 HNSCC patients treated. Drainage samples were collected on postoperative days+1 and +3. Interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 and Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) were measured. Patients were followed-up to detect SSI.

Results: SSI was diagnosed in 6/39 patients. All cytokines except IL-10 show statistically differences. Best ROC curves yield cutoff values at day+1: TNF- α >14.5 pg/ml (100% sensitivity/87.88% specificity), and at day+3: IL-1 β >115 pg/ml (83.33% sensitivity/78.79% specificity).

Conclusion: Assessment of drainage fluid cytokine levels in early postoperative of CND may provide a novel method for the early detection of SSI.

INTRODUCTION

Surgical-site Infection (SSI) is a multifactor and complex process in which microbes interact with the host, complicating the results of surgery. Clinical symptoms include tenderness, pain, fever, pus discharge and wound dehiscence. These symptoms appear when the infection has already developed, which does not allow us to early detect a SSI. The presence of a positive culture taken from the wound edges or the effluent is necessary but not sufficient for the diagnosis of a SSI.¹

In head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) surgery, the colonization of the surgical site is frequent, however the prevalence of SSI reported varies among authors²⁻³, and it is around 20% of patients. This can be explained due to the clinical differences of the patients enrolled in the studies, but also owing to the different methods used to diagnose a SSI. Bruce et al⁴ reviewed the definition of “surgical-site infection” in 82 published studies and found 41 different definitions and 13 grading scales. The most widespread diagnostic criteria of SSI is given by the Center for Disease Control (CDC)-1992⁵, which classifies SSI into three different categories: “Superficial incisional SST”, “Deep incisional SST” and “Organ-Space SST”.

The study of post-surgical wound exudate is an excellent source of knowledge on the insights of wound healing. Post-surgical fluid drainage contains water, nutrients, proteins, inflammatory mediators, growth factors, extracellular matrix components and cells⁶. This exudate facilitates the diffusion of growth factors and nutrients in the wound site and cell migration from the edges of the wound. Moreover, fluid effusion promotes cell proliferation and extracellular matrix autolysis⁷. Drainage analysis provides information about wound physiology and physiopathology in real time⁸. Concerning the preservation of biological components in the fluid and the prevention of external colonization, some authors agreed that the closed-suction drainage procedure is suitable for collecting fluid⁹⁻¹⁰. Placing a closed-suction drainage device after cervical neck dissection (CND) is a common practice in current guidelines.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Among all the measurable proteins at post-operative CND drainage fluid, interleukins (IL) are biomarkers produced by the immune cells related with the inflammatory response and the microbial-host interaction. As they are produced after tissular injury, the amount of IL found in the wound exudate is higher than in the peripheral blood¹¹. Some IL, such as IL-1 and IL-6, are acute phase reactants that may increase early after tissue trauma, and could reach a peak within the first 4 hours after surgery, while others like IL-10 have an anti-inflammatory action and its levels have been reported to be reduced after hip surgery¹². Local wound levels of pro-inflammatory cytokines appear to reflect the stage of wound healing, acting as markers of surgical outcome¹³. Based on this results, the aim of this study is to determine interleukin profile of post-surgical drainage fluid after CND in both SSI and non-SSI patients, and its predictive value for the early diagnosis of SSI.

MATERIALS AND METHODS

The present study was approved by the Biomedical Ethical Committee at our institution, and was conducted in accordance with the national and institutional guidelines for this prospective observational study. Patients enrolled in the study submitted to the informed consent agreement.

From September-2011 through September-2013, we conducted an observational prospective pilot study on 39 recruited patients among a total of 112 HNSCC patients who underwent a CND followed by primary tumor resection or only CND, depending on the case. Inclusion criteria were: unilateral or bilateral CND, no chemotherapy or radiotherapy prior to current surgery, closed-suction drainage system placed into the surgery site of the CND, 30 follow-up days at least, similar prophylactic scheme based on amoxicillin/clavulanic acid (amoxicillin/clavulanic 2gr preoperatively; 1gr/8h until drains were removed or no sign of infection was found), similar corticosteroid treatment (dexamethasone 8mg/8h, in descending scale each 24-48h), and absence of chronic inflammatory disease or previous neck surgery.

1
2
3 Age and gender variables, primary tumor localization, surgical treatment given, surgery
4 duration and hospital length-of-stay were reported. Drainage exudate levels of IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-
5 8, IL-10 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were determined at days +1 and +3 after surgery. The
6 presence or non-occurrence of SSI was the main variable, according to CDC-1992 criteria as
7 described below.
8
9

10
11
12
13 A Blake closed-suction drainage device (Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ) was
14 placed into the surgical site of the CND in each patient. Its removal was effectuated when the
15 amount of fluid drainage was <25 ml within 24 hours. The collection of the samples was done as
16 follows: raw drainage samples were drawn in 3 ml aliquots at post-operative days +1 and +3. Each
17 aliquot was centrifuged 10 min at 3000rpm. After centrifugation, 0.5ml of the serum below the
18 supernatant film was taken. Eppendorfs with 0.5ml were labelled and stored at -82°C until analysis.
19
20
21
22
23
24
25
26
27

28
29 Determination of interleukin levels was performed by Luminex®xMAP™ multiplex system
30 (Luminex, Austin, TX) using Labscan™ 100 technology and LINCOplex assay kits, based on the
31 use of fluorescently-dyed beads conjugated with monoclonal antibodies specific for the following
32 cytokines and chemokines: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α .
33
34
35
36
37

38 The follow-up of the patients was done until hospital discharge, but adverse events (signs of
39 fever, wound dehiscence, purulent discharge or other clinical evidence of SSI) were reported to each
40 patient's chart in outpatient clinic evaluation. An isolated positive culture of the drainage fluid was
41 considered as colonization but not as infection. Saliva leakage through the surgical site was not
42 considered as SSI if the patient did not show any other signs of infection. A persistent seroma was
43 defined as the presence of drainage fluid into the surgical-site beyond post-operative day +10. We
44 considered communication from the oral cavity to the neck when the resection of oral tumor
45 involved the floor of the mouth, as in a "pull-through" technique, although this communication
46 would be posteriorly reconstructed and closed. Elsewhere, we only considered the "Deep Incisional
47 SSI" cases as SSI when patients met at least one of the following CDC-1992 criteria⁵:
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- Purulent drainage from the incision (not from organ space component of the surgical site).
- A deep incision that spontaneously dehiscenced.
- An incision opened deliberately by the surgeon when the patient presented with at least one of the following signs: fever ($>38^{\circ}\text{C}$), localized pain, or tenderness despite the culture of the incision was negative.

Statistical Analysis

Sample size was estimated upon primary outcomes as the SSI prevalence after HNSCC, which is set around 20% as stated before^{2,3,14}. We considered a SSI incidence of 15%, an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a two-sided test. We estimated 30 patients in the control group and 6 patients in the SSI group for results to have statistical significance. A drop-out rate of 10% was predicted. We also based our sample size on previous studies with a similar methodology (determination of cytokines on drainage fluid without clinical signs of infection, and prospectively look for SSI diagnosis)¹⁵⁻¹⁶.

All data were expressed as mean \pm standard deviation (SD) for normally distributed data, and median and interquartile range for non-normal distribution. Normally distributed of data was assessed by Shapiro-Wilk test. Homogeneity of the Variance was assessed by Levene test. Mean values for normally distributed continuous variables were compared by independent Student's t-test for unpaired samples, and by Mann-Whitney U test for data with asymmetric distribution. Categorical data were analyzed by Chi-square test or Fisher's exact test. Odds ratios (ORs) with 95% confidence interval (CI) were calculated in order to estimate the association between risk factors and SSI. The reference category set for the Reconstruction Modality was "local flaps".

Cytokine levels were compared in SSI and non-SSI patients at days +1 and +3 after surgery by Student's t-test for paired samples or Wilcoxon test, depending on the distribution. Receiver

operating characteristic (ROC) curves were constructed by plotting sensitivity versus 1-specificity, and the area under the curve (AUC) calculated to ascertain the optimal diagnostic cutoff of each cytokine biomarker for SSI early diagnosis, with a 95% CI.

Data were analyzed with the “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS for Windows, release 18.0.2 2010, SPSS Inc, Chicago IL, USA). Differences were considered to be statistically significant for a p -value < 0.05 .

RESULTS

Patients

27 male (69.23%) and 12 female (30.77%) patients were enrolled in the study. Age ranged from 35 to 89 years (mean = 61.9). Main variables related to patients are shown in table 1. In 14 patients (35.8%) the primary tumor was located at the tongue (35.8%), six (15.3%) at the anterior floor of the mouth, four (10.2%) at the maxillary gingival ridge, four (10.2%) at the mandibular gingival ridge, three (7.6%) at buccal mucosa, one (2.5%) at chin, one (2.56%) in the submandibular gland and six (15.3%) patients had isolated cervical neck lymph node metastasis.

Eight patients after CND developed site complications during the post-operative follow-up. SSI was detected in six patients (15.38%) between post-operative days +7 and +9, and persistent seroma was found in two patients (5.1%).

Treatment modalities

Patients underwent a resection of the primary tumor with a 1cm clinical free margin. A unilateral or bilateral CND, radical or supraomohyoid, was effectuated depending on the preoperative extension study as indicated in the Practice Guidelines for Head and Neck Cancers (NCCN Guidelines)¹⁷. Every patient was operated by the same faculty team, which has proven experienced on head and neck oncology and reconstructive surgery. A supraomohyoid CND was performed in 66.6% patients

(26/39) and a radical CND in 33.3% (13/39). In 15.3% patients (6/39) with isolated cervical neck lymph node metastasis, CND was only carried out without primary tumor resection. Unilateral neck dissection was done in 79.49% patients (31/39), while bilateral neck dissection was done in 8 patients (20.5%). In this study, a bilateral CND was associated with SSI, considering it as a risk factor (table 1).

Tracheostomies were performed in 18 patients (46.1%) in which tumor resection or post-operative oedema would compromise the upper airway. We identified tracheostomy as a risk factor for SSI (table 1).

Tissue defects were reconstructed with local flaps in 25 patients (64.1%) when the tumor stage was T1 or T2. To reconstruct an advanced tumor stage (T3 or T4), we used pedicled flaps as pectoralis major flap and temporalis myofascial flap in 6 patients (15.3%) and microsurgical free flaps in 8 patients (20.5%). Microvascular free flaps used were the anterior lateral thigh (ALT) flap in 4 patients, fibula flap in 3 patients, and medial sural flap in 1 patient. The decision of pedicled or microvascular flaps was taken according to the patient's clinical state. Microsurgical free flaps were successful in 100% of cases after a post-discharge 9 months follow-up at least. Since pedicled flaps became a reconstruction modality that highly associated to SSI in this study, we observed that this method involved a higher risk factor than microvascular flaps in oral cancer at stage T3-T4 (table 1).

Surgery duration ranged from 3 to 13 hours (mean =7.08 hours). We classified our patients based on surgical duration over 7 hours, and we observed that SSI incidence was higher in patients over 7 hours of surgery, considering it as a risk factor (table 1). The other clinical variables studied were not statistically associated to SSI, and thus were not considered as risk factors. Hospital length-of-stay until discharge ranged in both SSI and non-SSI from 6 to 135 days (mean=18 days; median=13 days). In the SSI group was 45.83 ± 43.87 days mean, but in the non-SSI group was 13.18 ± 7.06 days mean.

Cytokine levels

The levels of IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α measured in post-surgical drainage at days +1 and +3, and its association with SSI and non-SSI patients are shown in Table 2. The cytokine profile observed among patients with SSI was different from that observed in non-SSI patients.

Since the first post-operative day, IL-1 β , IL-2 and TNF- α showed differences among the patients who will develop a SSI and those who will have a normal evolution. This differences are also present at day +3 (table 2). However, IL-6 and IL-8 only become different at day +3. We observed no association between SSI and Non-SSI group about IL-10 levels, but after intragroup comparison, we noticed a statistically significant decrease only into Non-SSI patients, while SSI patients showed a “plateau” from day +1 to day +3 (figure 1A). This pattern was also observed with IL-6 (figure 1B)

A Receiving Operating Curve (ROC) was performed to discriminate among SSI and non-SSI patients for all cytokines in which we observed statistical significances. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were calculated for each cytokine cutoff value at ROC curves (table 3). In figure 2A-B we show the ROC curves with an AUC>0.7 and p<0.05.

DISCUSSION

In this observational prospective pilot study of 39 recruited patients among a total of 112 HNSCC patients operated on CND, we found that drainage fluid cytokine levels at post-operative days +1 and +3 may provide a new method for the early detection of SSI.

This study was conducted according to the NCCN guidelines¹⁷ for the management of head and neck tumors. In small tumors, usually T1 and T2 stage cancer, the reconstruction of the post-surgical

defects is frequently done using local flaps, obtaining excellent results in terms of function and aesthetics¹⁸. In larger size tumors, such as T3-T4 stage cancer, pedicled flaps (such as pectoralis major flap, temporal myofascial flap or cervicothoracic flap) or microvascular flaps (such as ALT, fibula flap, radial forearm flap and medial sural flap) were used for the reconstruction of post-surgical defects¹⁹⁻²⁰. In our series, T3-T4 cancer stage was associated with SSI with a high OR (Table 1), but it can be a confusing factor, due to the fact that higher T stage is associated with longer surgeries, more complex reconstruction procedures, and bigger resection defects. We observed that the risk of SSI is higher if the reconstruction is performed with pedicled flaps instead of microvascular flaps (OR=24 (CI: 1.85-310.99)). A previous study by multivariate analysis showed that blood loss, previous chemotherapy, and the type of surgery contributed to SSI²¹. Tumor size and preoperative staging determine the surgical technique, surgical duration and the reconstruction modality²². It is considered that in longer surgeries, the risk of colonization of the surgical site is higher^{2,14}. No association was found between communication from oral cavity to neck and SSI (table 1), and can be explained because of an optimal wound suture technique, as well as an appropriate antibiotic therapy at the perioperative time.

In order to minimize post-operative wound infection and to reduce hospital length-of-stay, clinicians managing HNSCC should have a thorough understanding of the risk factors leading to post-operative SSI, as it is considered a clean-contaminated surgery^{2,3,14,21}. In the present study, patients with SSI had an average stay of 45.83 days, higher than in non-SSI patients, which was of 13.18 days. These significant differences could be explained due to other associated causes such as pneumonia, tracheostomy-related complications, oral wound dehiscence, salivary leakage or persistent seroma.

Tracheotomy is an independent risk factor for the development of SSI well studied by other authors²²⁻²⁴. In this study it also meant an increasing risk factor. The surgery duration above 7 hours

was considered as a risk factor for the development of SSI, which was 11.5 times higher than surgeries below this threshold (table 1). Man et al²⁵ observed in 273 uncontaminated CND the association of the SSI with the operative time, with adjusted odds ratio of 1.35 for each additional hour of surgery. A prospective study of the advantages of the harmonic scalpel for CND surgery concluded that a shorter operative time is associated with less seroma formation and a better wound healing in the postoperative period²⁶. The patients who underwent a bilateral CND had an increased risk of SSI. In our opinion, this higher risk can be explained due to an increased surgical time, which is an independent risk factor. Secondly, because of the association in 100% of the bilateral CND patients with tracheotomy, which is also another independent risk factor. (Table 1).

It has been reported that cytokines levels in post-surgical drainage fluid could help to predict postsurgical complications several days before these occurred. Salgado et al²⁷ observed that an increase in levels of IL-1 β and IL-6 in the drainage fluid at post-operative day+3 after bariatric surgery was associated with infectious complications. In colorectal cancer surgery, it has been also observed that alterations at day +3 in the levels of IL -1 β , IL -6 and TNF α measured in post-surgical drainage fluid predict the occurrence of peritonitis at days +5 to +8²⁸. In CND, Duffy et al²⁹ correlated the serum levels of IL-6 with tumor recurrence and survival.

In this study, we observed a pattern of cytokine expression in drainage fluid at days +1 and +3 after surgery, which was different in patients who developed SSI with respect to those who did not. However, we have not found previous studies about HNSCC and cytokines in drainage fluid to compare our results.

IL-1 β is a pro-inflammatory cytokine that measured in post-surgical drainage fluid shows two peaks at days +1 and +6. This corresponds to their biological actions due to tissue regeneration: the synthesis of matrix and collagen. However, studies in colorectal surgery have shown that elevated levels of IL-1 β in post-surgical drainage fluid correlate with higher complications¹³. In our sample,

the levels of IL-1 β were significantly higher in the SSI group (Table 2) in both day +1 and +3, showing the pro-inflammatory impact that caused bacterial colonization at the surgical site. Comparing the levels of pro-inflammatory cytokines at the surgical site of breast and colorectal surgery, it was found that levels of IL-1 β and IL-6 were higher in the post-operative fluid drainage³⁰. We observed that the cytokine profile released in CND was similar to the cytokine profile released in colorectal surgery described before^{27,28}, and may be explained due to the bacterial colonization at both surgical fields. In cerebrospinal fluid (CSF), IL-1 β >20pg/ml measured at the admittance predicts ventriculoperitoneal shunt infection with a 60% sensitivity, 100% specificity and 94% of diagnostic efficiency³¹. The diagnostic efficiency of IL-1 β in our study is higher at day +3, when a cutoff value > 115 pg/ml we obtain 83.33% sensitivity and 78.79% specificity (Table 3).

We observed a significant increasing tendency in IL-2 levels in those who developed SSI since day +1. Levels in both SSI and Non-SSI were homogeneous (Table 2). Decker et al³² measured IL-2 and other cytokines in drainage fluid and peripheral blood in abdominal surgery, and observed higher concentration of ILs and TNF α in drainage fluid, which raised during the early postoperative. In an experimental study about healing process of rats skin wounds, both IL-2 and TNF α levels started to increase 30 minutes after injury, the peaked at 3 hours and 1 hour respectively, to finally rebound and raise after 3 days³³. In the present study, IL-2 > 6.5 pg/ml, measured either at first or the third postoperative day were associated with SSI with a high OR (table 3). The wider range in the OR can be explained due to the IL-2 expression variability in both SSI and Non-SSI patients.

IL-6 is an acute-phase reactant that raises rapidly after tissue injury. However, maintained high levels for a prolonged time are associated with infection. The baseline levels of IL-6 are 1 pg/mL without infection, trauma or surgery³⁴. After surgery, this cytokine showed a peak after 12 hours, probably because of the inflammatory response, and after that its levels are maintained within the first 24 hours to finally decrease through days. In breast cancer patients undergoing surgery, Yilmaz

et al³⁵ found high levels of IL-6 over the first 24 hours after surgery are indicative of inflammatory response and tissue damage. Similarly, it has been reported that persistently high levels of IL-6 at day +3 after an open fracture are indicative of infection at the fracture site³⁶. In our study, the Non-SSI patients experienced a downward trend in IL-6 levels from day +1 to day +3 reflecting the natural evolution of this cytokine after surgery, while SSI patients showed a persistently high levels (Fig. 1B). It has been recently reported the usefulness of wound exudate IL-6 levels as a normal healing marker, thus levels trends to normalize after targeted therapies. Liu et al³⁷ observed a reduction in IL-6 from 44.1 pg/ml into chronic non-healing wounds to 8.6 pg/ml into healing wounds in a interventional study with debridement and pressure treatment. However, IL-6 levels can be also increased not only due to the SSI, but by the tumor itself. It has been published that the levels of IL-6 and IL-6R are locally high in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity³⁸. In our sample, IL-6 > 3300 pg/ml at day +3 was associated with the appearance of SSI with sensitivity of 100% and specificity of 60.61% (Table 3).

The biological role of IL-8 is to attract inflammatory cells to the surgical site to enhance the process of healing. IL-8 stimulates TNF- α , as well as intercellular soluble adhesion molecule -1 (sICAM-1) also plays an important role in angiogenesis. Druzgal et al³⁹ related serum IL-8 and other cytokines with the risk of recurrence and survival in HNSCC. In present study, non-SSI patients showed stable levels of IL-8, reflecting the ability of the surgical bed to allow effective inflammatory response. In an animal model⁴⁰, higher IL-8 levels were associated with collagen formation, which is an important keystone in proliferative phase of the wound healing. In this study, SSI patients increased its IL-8 levels at day +3 (Table 2), showing an increased processes of cell recruitment, neutrophil degranulation and angiogenesis, leading to a prolonged inflammatory phase and delaying the healing of the surgical wound. We could not obtain a cutoff value for IL-8 although AUC was 0.875 at day +3 because the wider range in the confidence interval. We consider that our results are in consonance with the literature.

IL-10 is produced by activated T lymphocytes, monocytes, mast cells, and other epithelial cells and keratinocytes. Sun et al⁴⁰ showed that in normal wound healing, IL-10 levels are diminished. This interleukin has an anti-inflammatory activity⁴¹. The IL-10 levels are early elevated in plasma after upper abdominal surgery⁴². Some authors observed that circulating levels of IL-10 were higher in patients with HNSCC, and related the high levels of IL-10 with a worse prognosis⁴³. At the surgical site, the IL-10 is secreted by both tumor cells as well as by CD4 and CD19, and natural killer (NK). Therefore, in patients with SSI, a prolonged inflammatory phase occurred, more prolonged than in the non-SSI-subjects. Subsequently, levels of IL-10 take longer to normalize. In an animal model study, reduced levels of IL-10 and high levels of IL-6 and IL-8 were associated with increased collagen formation⁴⁰. Perenteau et al⁴⁴ studied the overexpression of IL-10 at injury in mouse skin and its association with delayed healing. In humans, prolonged anti-inflammatory effect of IL-10 after tissue injury is associated with an increased risk of sepsis and mortality⁴⁵. In our study, we observed that IL-10 levels among SSI and Non-SSI patients showed no statistically differences either at day +1 nor +3. However, "p" values were as low as 0.077 at day +1 and 0.067 at day +3, thus we consider that this lack of significance could change as we increase the sample size. Nevertheless, we found that IL-10 levels in Non-SSI patients experimented a significant reduction at day +3 (Fig 1A). All this facts seem to point out that the overexpression of IL-10 since the first postoperative day in SSI patients acts counteracting the intense inflammatory response that precedes the SSI.

Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) is an acute reactant protein released early after inflammatory response. Its levels raise in those surgical procedures that imply higher tissue damage, as it has been shown comparing scalpel and ultrasonic dissector with electrocautery in modified radical mastectomy¹⁶. In a study about early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery, TNF α , and others cytokines, measured in peritoneal drainage fluid at days +1, +3 and +5, revealed significantly higher values in patients with anastomotic leakage⁴⁶. Higher TNF α levels,

combined with higher IL-6 and IL-1 β levels measured in peritoneal drainage, also discriminate at day +3 after colorectal surgery by which patient has higher risk to develop peritonitis²⁸. Prashant et al⁴⁷ set a serum cutoff value for TNF α > 12.6 ng/ml for the early neonatal sepsis diagnosis, with sensitivity of 100% and specificity of 72%. In our study, a drainage cutoff value for TNF α > 14.5 pg/ml at day +1 showed a sensitivity of 100% and specificity of 87.88% for early SSI.

The present observational prospective pilot study aimed to determine the interleukin profile of post-surgical drainage fluid after CND in a limited segment of HNSCC patients and its predictive results. We have found two cytokine cutoff values (TNF- α > 14.5 pg/ml on day +1 and IL-1 β > 115 pg/ml on day +3) whose sensitivity (Se) and specificity (Sp) are strong enough, as well as IL-2 and IL-6 at day +3, to serve as basis for future prospective randomized studies.

The limitations of this study include: strict inclusion criteria and low incidence of SSI in HNSCC patients, limiting our sample from 112 initially selected patients to 39 subjects who finally met the inclusion criteria. The limited number of SSI cases precluded a multivariate analysis to determine independent predictors of SSI outcome.

However, we considered that the sample size of our observational prospective pilot study sample is adequate according to other published studies like Baker et al³⁰ that studied post-surgical drainage fluid cytokine in 24 patients undergoing breast surgery and in 26 patients undergoing colorectal surgery with a similar methodology.

Although we should not extrapolate the data obtained to all HNSCC patients, our results seem to be promising and will serve as a starting-point for further studies in the early diagnosis and management of SSI. Further studies are needed for a better understanding of cytokine expression at the surgical site of the CND in patients with HNSCC, especially to differentiate between colonized and infected patients. The proposed cutoff points should be tested in larger prospective studies in order to standardize a protocol for the early diagnosis and management of SSI.

Captions and legends:

Figure 1: Interleukin (ILs) values (pg/ml), median and interquartile range. Grey box: values on day +1. White box: values en day +3. **(A)** Interleukin-10 (IL-10). **(B)** Interleukin-6 (IL-6).

Figure 2: Receiving Operative Curve (ROC) for cytokines with AUC>0,7 and p<0.05. **(A)** ROC on day +1: IL-2 (AUC: 0.773; IC95%: 0.559-0.986) y TNF α (AUC: 0.919; IC95%: 0.819-1). **(B)** ROC on day +3: IL-1 β (AUC: 0.5833 (IC95%: 0.610-1), IL-2 (AUC: 0.864; IC95%: 0.724-0.968) y IL-6 (AUC: 0.771; IC95%: 0.609-.0933)

Table 1: Main variables of patients and treatments modalities, according to Surgical-site Infection (SSI) group and Non-SSI group. Normal distribution of data assessed by the Shapiro Wilk test. Categorical data analyzed by the Chi-square test or the Fisher's exact test. Differences were statistically significant for a $p<0.05$. BMI (Body Mass Index, measured as weight (kilograms) / height (meters)²). CND (Cervical Neck Dissection). NS (Not Significant)

Table 2: Interleukin (ILs) and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α) levels, measured in drainage fluid (pg/ml) at days +1 and +3, and its association with Surgical-Site Infection (SSI) development.

Comparisons between individual time points were performed with the Wilcoxon test. Statistical significance among groups was determined by U de Mann-Whitney. IQR: Interquartile range.

Table 3: Cutoff values (pg/ml) for SSI diagnosis of those cytokines with AUC>0.7. Se: Sensitivity, Sp: Specificity, PPV: Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value.

References

- 1- Mazurek MJ, Rysz M, Jaworowski J et al. Contamination of the surgical field in head and neck oncological surgery. *Head Neck* 2013 Aug 22. doi: 10.1002/hed.23473. "In press"
- 2- Cunha TF, Soares Melancia TA, Zagalo Fernandes Ribeiro CM, Almeida de Brito JA, Abreu Miguel SS, André Abreu Esteves Bogalhão do Casal D. Risk factors for surgical site infection in cervico-facial oncological surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40:443-8.
- 3- Karakida K, Aoki T, Ota Y et al. Analysis of risk factors for surgical-site infections in 276 oral cancer surgeries with microvascular free-flap reconstructions at a single university hospital. *J Infect Chemother* 2010;16:334-9.
- 4-Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The measurement and monitoring of surgical adverse events. *Health Technol Assess*. 2001;5:1-194.
- 5-Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:606-8.

- 1
2
3 6-Montalto E, Mangraviti S, Costa G et al. Seroma fluid subsequent to axillary lymph node
4 dissection for breast cancer derives from an accumulation of afferent lymph. *Immunol*
5
6 *Lett* 2010;131:67-72.
7
8
9
10 7-Bainbridge P. Wound healing and the role of fibroblasts. *J Wound Care* 2013;22:407-12.
11
12 8-Moseley R, Stewart JE, Stephens P, Waddington RJ, Thomas DW. Extracellular matrix
13 metabolites as potential biomarkers of disease activity in wound fluid: lessons learned from other
14 inflammatory diseases? *Br J Dermatol* 2004;150:401-13.
15
16
17 9-Amir I, Morar P, Beloso A. Postoperative drainage in head and neck surgery. *Ann R Coll Surg*
18 *Engl* 2010;92:651-4.
19
20
21
22
23 10-Williams J, Toews D, Prince M. Survey of the use of suction drains in head and neck surgery and
24 analysis of their biomechanical properties. *J Otolaryngol* 2003;32:16-22.
25
26
27 11- Glodny B, Kühle C, Schlüter B et al. Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine
28 measurement. *Dis Colon Rectum*.2002;45:514-21.
29
30
31
32
33 12-Clements T, Krohn CD, Reikerås O. Systemic and local cytokine patterns during total
34 hip surgery. *Scand J Clin Lab Invest*. 2006;66:535-42.
35
36
37
38
39 13-Baker EA, El Gaddal S, Aitken DG, Leaper DJ. Growth factor profiles in intraperitoneal drainage
40 fluid following colorectal surgery: relationship to wound healing and surgery. *Wound Repair Regen*
41 2003;11:261-7.
42
43
44
45 14-Ma CY, Ji T, Ow A et al. Surgical site infection in elderly oral cancer patients: Is the evaluation
46 of comorbid conditions helpful in the identification of high-risk ones? *J Oral Maxillofac Surg*
47 2012;70:2445-52.
48
49
50
51 15-Andres BM, Taub DD, Gurkan I, Wenz JF. Postoperative fever after total knee arthroplasty: the
52 role of cytokines. *Clin Orthop Relat Res* 2003;415:221-31.
53
54
55
56
57
58
59
60

- 16-Yilmaz KB, Dogan L, Nalbant H et al. Comparing scalpel, electrocautery and ultrasonic dissector effects: the impact on wound complications and pro-inflammatory cytokine levels in wound fluid from mastectomy patients. *J Breast Cancer*. 2011;14:58-63.
- 17- Pfister DG, Ang K, Brockstein B et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines for Head and Neck Cancers. *Oncology* (Williston Park). 2000;14:163-94.
- 18- Holom GH, Seland H, Strandenes E et al. Head and neck reconstruction using microsurgery: a 9-year retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:2737-43.
- 19- Horn D, Jonas R, Engel M, Freier K, Hoffmann J, Freudlsperger C. A comparison of free anterolateral thigh and latissimus dorsi flaps in soft tissue reconstruction of extensive defects in the head and neck region. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013 Nov 20. pii: S1010-5182(13)00316-8. "In press"
- 20- Kekatpure VD, Manjula BV, Mathias S, Trivedi NP, Selvam S, Kuriakose MA. Reconstruction of large composite buccal defects using single soft tissue flap--analysis of functional outcome. *Microsurgery*. 2013;33:184-90.
- 21- Kamizono K, Sakuraba M, Nagamatsu S, Miyamoto S, Hayashi R. Statistical analysis of surgical site infection after head and neck reconstructive surgery. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1700-5.
- 22- Ogihara H, Takeuchi K, Majima Y. Risk factors of postoperative infection in head and neck surgery. *Auris Nasus Larynx* 2009;36:457-60.
- 23- Belusic-Gobic M, Car M, Juretic M, Cerovic R, Gobic D, Golubovic V. Risk factors for wound infection after oral cancer surgery. *Oral Oncol* 2007;43:77-81
- 24-Penel N, Lefebvre D, Fournier C, Sarini J, Kara A, Lefebvre JL. Risk factors for wound infection in head and neck cancer surgery: a prospective study. *Head Neck*. 2001;23:447-55.
- 25- Man LX, Beswick DM, Johnson JT. Antibiotic prophylaxis in uncontaminated neck dissection. *Laryngoscope* 2011;121:1473-7.

- 1
2
3 26- Kos M, Engelke W. Advantages of a new technique of neck dissection using an
4 ultrasonic scalpel. *J Craniomaxillofac Surg* 2007;35:10-4.
5
6
7
8
9 27-Salgado W Jr, de Queiroz Cunha F, dos Santos JS et al. Early identification of infectious
10 complications in bariatric surgery by the determination of peritoneal and systemic cytokines. *Obes*
11 *Surg* 2009;19:867-72.
12
13
14 28-Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K, Saniabadi AR. Peritoneal cytokines as early markers of
15 peritonitis following surgery for colorectal carcinoma: a prospective study. *Cytokine*. 2011;53:239-
16 42.
17
18 29- Duffy SA, Taylor JM, Terrell JE et al. Interleukin-6 predicts recurrence and survival among head
19 and neck cancer patients. *Cancer* 2008;113:750-757.
20
21
22 30- Baker EA, Leaper DJ. Proteinases, their inhibitors and cytokine profiles in acute wound fluid.
23 *Wound Repair Regen* 2000;8:392-8.
24
25
26 31- Asi-Bautista MC, Heidemann SM, Meert KL, Canady AI, Sarnaik AP. Tumor necrosis factor-
27 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 concentrations in cerebrospinal fluid predict
28 ventriculoperitoneal shunt infection. *Crit Care Med* 1997;25:1713-6.
29
30
31 32- Decker D, Tolba R, Springer W, Lauschke H, Hirner A, von Reucker A. Abdominal surgical
32 interventions: local and systemic consequences for the immune system-a prospective study on
33 elective gastrointestinal surgery. *J Surg Res* 2005;126:12-8.
34
35
36 33- Wang HJ, Ding YC. An analysis of ELISA on the time-related expression of IL-2 and TNF-
37 alpha during the healing process of wound in rat skin. *Fa Yi Xue Za Zhi* 2003;19:10-12.
38
39
40 34- Schmidt A, Bengtsson A, Tylman M, Blomqvist L. Pro-inflammatory cytokines in elective flap
41 surgery. *J Surg Res* 2007;137:117-21.
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 35-Yilmaz KB, Dogan L, Nalbant H et al. Comparing scalpel, electrocautery and ultrasonic dissector effects: the impact on wound complications and pro-inflammatory cytokine levels in wound fluid from mastectomy patients. *J Breast Cancer*. 2011;14:58-63.
- 36- Douraiswami B, Dilip PK, Harish BN, Jagdish M. C-reactive protein and interleukin-6 levels in the early detection of infection after open fractures. *J Orthop Surg* 2012;20:381-5.
- 37- Liu T, Yang F, Li Z, Yi C, Bai X. A prospective pilot study to evaluate wound outcomes and levels of serum C-reactive protein and interleukin-6 in the wound fluid of patients with trauma-related chronic wounds. *Ostomy Wound Manage* 2014;60:30-7.
- 38- Wang YF, Chang SY, Tai SK, Li WY, Wang LS. Clinical significance of Interleukin-6 and Interleukin-6 receptor expressions in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2002; 24:850-58.
- 39-Druzgal CH, Chen Z, Yeh NT et al. A pilot study of longitudinal serum cytokine and angiogenesis factor levels as markers of therapeutic response and survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2005; 27:771-84.
- 40- Sun X, Wang D, Yu H, Hu L. Serial cytokine levels during wound healing in rabbit maxillary sinus mucosa. *ActaOtolaryngol* 2010;130:607-13.
- 41- Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev* 2008;226:205-18.
- 42-Kato M, Honda I, Suzuki H, Murakami M, Matsukawa S, Hashimoto Y. Interleukin-10 production during and after upper abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1998;10:184-8.
- 43-Alhamarnah O, Agada F, Madden L, Stafford N, Greenman J. Serum IL10 and circulating CD4+ CD25high Regulatory T cell numbers as predictors of clinical outcome and survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2011; 33:415-23.
- 44-Perenteau WH, Zhang L, Muvarak N et al. IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation. *J Invest Dermatol* 2008;128:1852-60.

1
2
3 45-Csontos C, Foldi V, Pálincas L et al. Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels
4
5 in patients with burns-Prognostic value of interleukin-10. Burns 2010; 36:483-94.
6

7 46- Fouda E, El Nakeeb A, Magdy A, Hammad EA, Othman G, Farid M. Early detection of
8
9 anastomotic leakage after elective low anterior resection. J Gastrintest Surg 2011;15:137-44.
10

11 47- Prashant A, Vishwanath P, Kulkarni P, et al. Comparative assessment of cytokines and other
12
13 inflammatory markers for the early diagnosis of neonatal sepsis-a case control study. PLoS One
14
15 2013;8:e68426.
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 1: Main variables of patients and treatments modalities, according to Surgical-site Infection (SSI) group and Non-SSI group.

| Variable | SSI (n=6) | Non-SSI (n=33) | p value | Odds Ratio |
|--|--------------|-------------------|--------------|--------------------------|
| Age (years) | 61.67 ±11.97 | 62.48±15.16 | 0.901 | - |
| BMI (kg/m ²) | 26.97±5.61 | 28.67±4.56 | 0.497 | - |
| Gender (male/female) | 6 / 0 | 21 / 12 | 0.180 | 7.5 /0.39-145.82) |
| Diabetes (n° patients) | 1 (16.66%) | 8 (24.24%) | 0.980 | 0.62 (0.06-6.17) |
| Communication from oral cavity to neck (n° patients) | 3 (50%) | 10 (30.30%) | 0.354 | 2.3 (0.39-13.42) |
| T3-T4 tumor stage (n° patients) | 4 (66.66%) | 4 (12.12%) | 0.010 | 14.5 (1.97-106.4) |
| Tracheotomy (n° patients) | 6 (100%) | 13 (39.39%) | 0.010 | 1.5 (1.08-2.07) |
| Bilateral CND (n° patients) | 4 (66.66%) | 4 (12.12%) | 0.010 | 14.5 (1.97-106.4) |
| Surgery time > 7hours (n° patients) | 5 (83.33%) | 14 (42.42%) | 0.010 | 11.5 (1.8-111.5) |
| Pedicled flaps (n° patients) | 3 (50%) | 3 (9.09%) | 0.010 | 24 (1.85-310.9) |

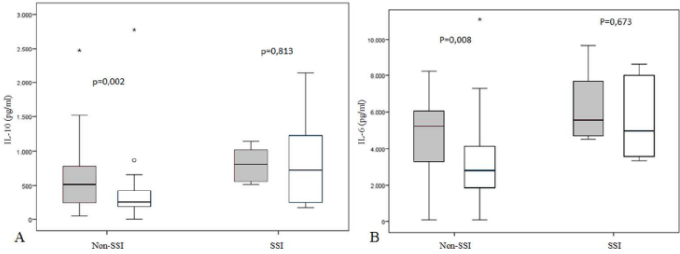
Normal distribution of data assessed by the Shapiro Wilk test. Categorical data analyzed by the Chi-square test or the Fisher's exact test. Differences were statistically significant for a $p < 0.05$. BMI (Body Mass Index, measured as weight (kilograms) / height (meters)²). CND (Cervical Neck Dissection).

Table 2: Interleukin (ILs) and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α) levels, measured in drainage fluid (pg/ml) at days +1 and +3, and its association with Surgical-Site Infection (SSI) development. Comparisons between individual time points were performed with the Wilcoxon test. Statistical significance among groups was determined by U de Mann-Whitney. IQR: Interquartile range.

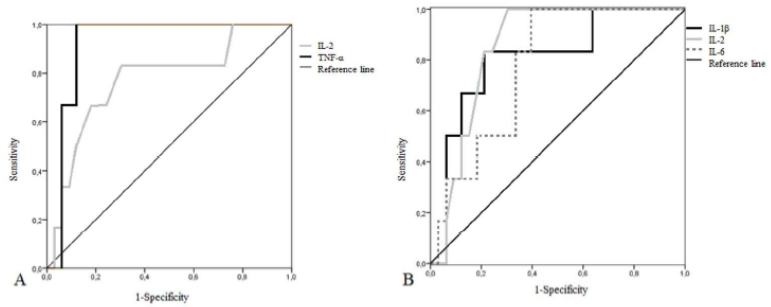
| CYTOKINES | GROUP (n° Patients) | Day +1 Median (IQR) | p | Day +3 Median (IQR) | p |
|---------------|---------------------|-------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
| IL-1 β | Non-SSI (33) | 40 (17.5-128) | 0,05 | 32 (14-83,25) | 0,016 |
| | SSI (6) | 726,25 (127.75-1488,87) | | 827 (107.25-2060,12) | |
| IL-2 | Non-SSI (33) | 6 (3.5-7.5) | 0,034 | 6 (5-7,5) | 0,006 |
| | SSI (6) | 9,5 (6,25-16) | | 10 (8,5-17,7) | |
| IL-6 | Non-SSI (33) | 5047 (3228,5-6064) | 0,088 | 2802 (1511,5-4711,2) | 0,032 |
| | SSI (6) | 5548 (4662,62-8180) | | 4953,5 (3516,62-8151,25) | |
| IL-8 | Non-SSI (33) | 3330,5 (1515-5782) | 0,755 | 2963 (1804-4986) | 0,004 |
| | SSI (6) | 5198 (12,75-8101,75) | | 7835,75 (5666,75-9915,37) | |
| IL-10 | Non-SSI (33) | 342 (179-781,5) | 0,077 | 252,5 (187-452) | 0,067 |
| | SSI (6) | 811,25 (547,6-1049,37) | | 727,5 (224,5-1459,25) | |
| TNF- α | Non-SSI (33) | 9 (6,25-11,75) | 0,001 | 10 (7-16,25) | 0,001 |
| | SSI (6) | 25,5 (15,75-46,87) | | 78 (28-117,62) | |

Table 3: Cutoff values (pg/ml) for SSI diagnosis of those cytokines with AUC>0.7. Se: Sensitivity, Sp: Specificity. PPV: Positive Predictive Value. NPV: Negative Predictive

| | | Cutoff Value (pg/ml) | Se (95% C.I.) | Sp (95% C.I.) | PPV (95% C.I.) | NPV (95% C.I.) |
|--------|---------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| Day +1 | IL-2 | 6,5 | 83,33 (45,18 - 100) | 69,7 (52,5 - 86,89) | 33,33 (6,14 - 60,52) | 95,83 (85,76 - 100) |
| | | | 100 | 87,88 | 60 | 100 |
| | TNF- α | 14,5 | (91,67 - 100) | (75,23 - 100) | (24,64 - 95,36) | (98,28 - 100) |
| | | | 83,33 | 78,79 | 41,67 | 96,3 |
| Day +3 | IL-1 β | 115 | (45,18 - 100) | (63,32 - 94,25) | (9,61 - 73,73) | (87,32 - 100) |
| | IL-2 | 6,5 | 100 (91,67 - 100) | 69,7 (52,5 - 86,89) | 37,5 (10,65 - 64,35) | 100 (97,83 - 100) |
| | | | 100 | 60,61 | 31,58 | 100 |
| | IL-6 | 3300 | (91,67 - 100) | (42,42 - 78,79) | (8,05 - 55,11) | (97,5 - 100) |
| Value. | | | | | | |



296x110mm (96 x 96 DPI)



284x110mm (96 x 96 DPI)